

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

Código ictus:

**valoración de los resultados de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus
isquémico en el Hospital Clínico San Carlos de 2008-2012**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Manuel María Moreu Gamazo

Directores

Juan Arrazola García
María Luisa Vega González

Madrid, 2015

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina.

Departamento de Radiología y Medicina Física.



Código Ictus: Valoración de los resultados de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico en el Hospital Clínico San Carlos de 2008-2012.

Tesis doctoral

Directores:

Juan Arrazola García
Maria Luisa Vega González

Manuel Moreu Gamazo

Octubre de 2014

Directores de tesis:

- **Prof. Dra. D^a María Luisa Vega Gonzalez**

Profesora titular de Radiología y Medicina Física (Radiodiagnóstico)

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

- **Prof. Dr. D. Juan Arrazola García**

Profesora asociado de Radiología y Medicina Física (Radiodiagnóstico)

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Agradecimientos

A Luis San Román y Carlos Gómez Escalonilla por pasarse tardes y tardes revisando los pacientes conmigo a cambio de un bocadillo y un rato de risas.

Al Profesor Arrazola y la Profesora ML Vega, co-directores de esta tesis, por animarme continuamente a presentar la tesis, su impagable colaboración y su guía continua.

A Luis López-Ibor y Alberto Gil por introducirme en el mundo del neurointervencionismo y dejarme los casos.

A todos mis compañeros residentes del hospital clínico.

Por ayudarme a conseguir los casos en los distintos hospitales no puedo olvidarme de Carlos Calles, Patricia Marín, Jose Rayón, Agustina Vicente y Javier Blázquez.

A todos los representantes de laboratorio (en especial a Carmen Fernández y Alberto Gil) porque no se cansan de informarnos y formarnos.

Por ayudarme a conseguir toda la bibliografía al personal de la biblioteca del Hospital Clínico.

Por hacer los análisis estadísticos a Manuel y Cristina.

A Laura por sus increíbles dibujos.

A Jose Luis Negro, el mejor profesor que he tenido y a la Compañía de Jesús por formarme en la búsqueda del "magis".

A mis padres, por educarme en el esfuerzo diario buscando grandes objetivos.

A mis hermanos por demostrarme que siempre se puede sacar un hueco para estudiar o trabajar.

A German Pérez, por introducirme en el mundo de la medicina un verano cuando yo tenía 12 años.

A Lucía por aguantar y apoyar hasta el infinito... y más allá.

“A hombros de gigantes”

Índice

Índice general - Contenido

I. Resumen en inglés	13
II. Introducción	21
A. Definición de ictus	25
B. Epidemiología del ictus	25
C. Etiopatogenia del ictus.....	25
D. Clasificación del ictus	26
E. Utilidad de las técnicas de imagen en el manejo del ictus	29
1. Excluir hemorragia y cuadros pseudoictales	29
2. Diagnóstico de la localización de la obstrucción vascular	32
3. Diagnosticar el territorio infartado y la penumbra	35
III. Tratamiento	41
A. Tratamiento trombolítico no invasivo del ictus isquémico agudo	43
B. Neurorradiología intervencionista en el ictus isquémico agudo	46
1. Introducción	46
2. Trombolisis química.....	46
3. Trombectomía mecánica	48
4. Trombectomía quirúrgica	55
C. Revisión bibliográfica sobre el tratamiento invasivo	56
IV. Necesidad y justificación.....	63
V. Hipótesis.....	65
VI. Objetivos	67
A. Objetivo general.....	69
B. Objetivos específicos	69
VII. Material y métodos.....	71

A. Diseño del estudio	73
B. Elección de los pacientes	73
C. Protocolo seguido para el tratamiento de los pacientes	75
D. Evaluación clínica de los pacientes	77
E. Evaluación radiológica.....	78
F. Procedimiento intervencionista	88
VIII.Resultados	95
A. Análisis descriptivo de la experiencia en el HCSC	97
1. Resultados en ictus de circulación anterior	97
2. Resultados en ictus de circulación posterior	106
B. Comparación de la técnica con los resultados observados en la literatura	
1. Estudios incluidos en la comparación bibliográfica	111
2. Comparación de la eficacia	115
C. Impacto en el resultado final	121
1. Éxito de la recanalización	121
2. Resultado clínico	124
3. Crecimiento del infarto	130
4. Complicaciones hemorrágicas y mortalidad.	131
IX. Discusión.....	133
X. Conclusiones	145
XI. Resumen	149
XII. Bibliografía	153
XIII.Informes de Tesis	165
XIV.Anexos	172

Abstract in English

Stroke code protocol: experience with mechanical thrombectomy at Hospital Clínico San Carlos from 2008 to 2012.

Abstract.

Introduction

Stroke is defined by the World Health Organization as a neurologic deficit with vascular origin that persists more than 24 hours (1). It is one of the main causes of death; in Spain the incidence of this entity is between 142 to 187 cases per 100.000 people and year (2,3). Strokes are divided in two main categories: ischemic (around 80%) and hemorrhagic (around 20%).

Ischemia refers to a decrease in cerebral blood flow in which brain activity becomes reversibly (penumbra) or irreversibly compromised (infarct core). The tissue within the area of penumbra can be recovered while infarcted tissue cannot. Consequently, our main objective in the treatment of stroke should be to maintain infarct as small as possible and regain the tissue in penumbra.

Acute treatment of stroke was developed in 1995 when NINDS study (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke) (40) proved the efficacy of intravenous tissue plasminogen activator.

Imaging studies were used to rule out hemorrhage. Imaging techniques have considerably improved over the last 20 years and right now we can not only discard intracranial hemorrhage, but also locate the occluded vessel and accurately calculate the volume of infarct core and the penumbra. Non contrast Computed Tomography (CT) is the best imaging technique to exclude hemorrhage, because it is a fast technique, available and easy to read (7,8), and should be performed in the first 25 minutes and read in the first 45 minutes from the moment in which the patient enters the hospital (9). Non contrast CT can identify some ischemic changes like a hyperdense appearance of the middle cerebral artery, loss of the grey-white matter differentiation, lenticular nucleus hypodensity and loss of the insular ribbon. The most commonly seen signs in the Emergency Department setting are the loss of the insular ribbon and the hypodensity of lenticular nucleus (10). Nevertheless, the most commonly described sign in the Literature

is the hyperdense middle cerebral artery because it is a good marker of intravascular thrombus (15,17), patients with this sign have bigger infarcts (16,22) and it is an indicator of bad prognosis, even after intravenous alteplase administration(14). Perfusion CT not only allows us to know how much contrast reaches the brain tissue, but also to calculate quantitative maps of enhancement so we can differentiate between infarct core and penumbra(29).

Magnetic Resonance (MR) imaging is useful to diagnose intracranial hemorrhage (acute or chronic) and also reveals signs of acute ischemia (23) and some stroke mimickers. The main disadvantages of this technique is that not all hospitals have an MR scan available 24/7, it is more expensive than CT and some patients suffer claustrophobia during the study (26). When using FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) sequence, one of the first changes we can notice in a patient suffering a ischemic stroke is the presence of intravessel hyperintensity (37). Diffusion Weighted Imaging (DWI) is able to detect necrotic tissue (Infarct Core) in a hyperacute phase (32,33). This sequence can detect changes in brain parenchyma 15 minutes after necrosis (25) with a 88-100% sensitivity and a 95-100% specificity(34). Perfusion MR is also able to diagnose infarct penumbra and we can compare this information with de DWI (Infarct core) to calculate the ratio of mismatch.

In order to diagnose the occluded vessel we can use CTA or MRA; CTA is used more often because we can do immediately after non contrast CT and it is not necessary to move the patient. MR allows us to do angiographic acquisitions without the use of contrast which can be useful in patients allergic to contrast or patients with kidney failure. Ultrasound is a noninvasive technique used as well to locate the vessel. Moreover, it does not use contrast; its main disadvantage is that is operator dependant.

Treatment

In 1995, NINDS study probed the utility of alteplase for the treatment of acute stroke (40). Since then, investigators have followed two different routes, trying to extend the therapeutic window and to improve recanalization rates.

Nowadays, the therapeutic window for intravenous treatment is 4.5 hours; that being said, the results are far better in patients with less onset time to treatment (100,105).

Recanalization rates depend on the vessel that is occluded and the treatment used; the smaller the vessel, the higher the recanalization. With a good recanalization it is up to 4,5 times more likely to obtain a good outcome and mortality decreases. Good recanalization rates with intravenous thrombolysis reach 46%, with intra-arterial thrombolysis 63% and with thrombectomy devices 83% (46).

Intravenous treatment has shown better outcomes compared with placebo in several clinical trials and it is the first line of treatment; however, it is not able to recanalize all vessels and some patients have contraindications to this therapy. Endovascular procedures were originally designed to make an improvement in these patient population. The first endovascular procedure used to treat ischemic stroke was intra-arterial thrombolysis. This treatment consists in the administration of the thrombolytic agent near the clot to obtain recanalization with less amount of drug and, hence, with less secondary effects. It is an effective technique with a recanalization rate of 66%(54), and able to obtain a better clinical outcome than other techniques(53). The main concern was the higher incidence of intracranial hemorrhage(54). Because of this complication, other techniques based on mechanical thrombectomy were developed. The first generation of techniques included aspiration(58) and extractors such as Merci (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia). Several other designs where tested trying to extract the thrombus. The second-generation devices where discovered while trying to solve the problem with angioplasty like cardiologists, a thrombus was extracted using a non-deployed stent and stent-retrievers where born. The first stent-retriever was the Solitaire, which shows a recanalization rate of 80-90% with good clinical outcome of up to 50-60% (69,71), but there are others with similar results like Trevo or Preset, among others. ---

Need and Justification

Stroke is the third main cause of death in Spain(82).

Ischemic stroke is generally treated using thrombolytic drugs but this therapy does not recanalize all vessels and there are some patients with a mayor contraindication for this treatment. Endovascular procedures were developed to solve this problem.

We have analyzed all patients treated with these techniques in our Institution from December 2008 to April 2013 in order to investigate if this technique is secure and safe,

and which variables might be associated with good clinical outcomes.

Objectives

1. To Evaluate safety and efficacy of mechanical thrombectomy for the treatment of stroke.
2. To Evaluate the main different mechanical thrombectomy devices.
3. To Study the influence of the thrombus composition or location in the final result.
4. To Study the importance of time-to-treatment or procedure duration in the final results.

Materials and methods

We studied 142 patients treated performing an endovascular procedure. At our institution from December 2008 to April 2013. All patients had vessel occlusion proven by CTA or MRA; 107 patients had an anterior occlusion and 35 patients had a posterior occlusion. Median age was 64 years, 54% where males (77 patients). Our institution was the only tertiary center in Madrid from December 2008 to January 2012. Consequently, 37% of patients were referred from other hospitals.

Patients where treated when intravenous option was contraindicated or when it had failed.

The severity of patients was measured using NIHSS scale and the median punctuation was 19 for anterior strokes and 17 for posterior. Intubated patients were excluded from this severity calculation because of the difficulties in clinical evaluation.

Radiologic studies were performed to all patients. Non-contrast CT was firstly completed to rule out hemorrhage and to evaluate ischemic zones using ASPECTS scale(124) we also developed a new scale based in ASPECTS in which we subtracted 0,5 points whenever the specific ischemic change affected less than 50% of each ASPECTS zone. AngioCT was subsequently used to locate the thrombus and to evaluate brain parenchyma. MRI was obtained as an additional imaging method to diagnose the infarct core. 24 hours after the procedure a non-contrast CT was completed to assess the extent of the infarction and to evaluate for any possible hemorrhagic complications.

The results of the procedure where measured using TICI scale (92).

Clinical outcome was measured 90 days after the procedure using the modified Rankin scale (84).

Results

Good recanalization (TICI 2b-3) of the vessel ~~is~~ was associated with better clinical results in anterior and posterior circulation ($p<0,001$). In the anterior circulation 41 of 68 patients with good recanalization developed good clinical outcomes, while 4 of 32 with bad recanalization had good outcomes (all of them TICI 2a). In posterior circulation, half of the patients with good recanalization had good clinical results (10 of 13), while no patients with bad recanalization developed good outcomes. Nevertheless, recanalization was not only influenced by the thrombectomy. Moreover, we have studied several variables which will explain our results, discussed further below.

The presence of hyperdense intravascular sign made recanalization harder and less likely to obtain ($p<0,05$); results were consistent with others published in the Literature using intravenous treatment (14,110) and also with intra-arterial techniques (113).

The location of the thrombus also modified recanalization rates. In our experience, recanalization was more challenging when thrombus was more proximal ($p=0,032$), with a good recanalization rate of 81% in the distal M1 and 67% in the region of the terminal carotid artery. Clinical results depended on thrombus location as well.

The best calculated factor to predict the degree of difficulty of the procedure was the duration of the procedure itself. Time used to extract the thrombus was both associated with procedure results and with the clinical outcomes ($p<0,05$).

It is important to consider that there were 27 patients in the group of anterior circulation occlusion and 13 patients in the group of posterior circulation occlusion with good recanalization rates but with bad clinical results. This is called futile recanalization. We were able to find different variables which might explain these poor results in anterior circulation, such as hemorrhagic transformation of the infarct (13/27 in anterior circulation), 7/27 in patients with an ASPECTS score less than 7, in cases with treatment performed later than 8 hours, in patients with infectious complications, or in non-neurologic death, among others.

Good collateral circulation was not associated with the variable of recanalization but

disclosed better clinical outcome. Better collateral circulation means that more blood is able to get to the penumbra, developing a smaller infarct core.

Interestingly, we found no statistically significant relationship between procedure delay and clinical results. These results are opposite to most of the clinical trials which have studied intravenous treatments, but similar to others which have previously analyzed mechanical thrombectomy as a second line treatment. Authors of these studies purposed that maybe it is necessary to change patient selection criteria for intra-arterial treatments, from a time-oriented to an image-oriented treatment (117-119).

Using information from the last imaging technique and from the 24 hours post-treatment CT we measured infarct growth. We found an association between this growth and recanalization rates. This seems reasonable, as all the time in which the vessel remains occluded, allows infarct to grow.

We had a rate of hemorrhagic complications of 34,5% (9,8% symptomatic), lower than the 12% of hemorrhagic complications established by a consensus of medical societies (121).

The mortality rate was 22%, similar to other studies (102) (68), with no deaths secondary to the procedure. Recanalization was the only variable which was found to be related to mortality rates; we can conclude that a good recanalization decreases the risk of death after an ischemic stroke.

Conclusion

Mechanical thrombectomy is a safe and effective technique, able to obtain a good recanalization rate (84%) and good clinical outcome in patients with stroke in which intravenous treatment had failed or it is contraindicate.

Introducción

Introducción

I. Introducción

A. Definición

B. Epidemiología

C. Etiopatogenia del ictus isquémico

D. Clasificación

E. Valoración del paciente con un ictus agudo

F. Diagnóstico por imagen

a) Excluir hemorragia y cuadros pseudoictales

b) Diagnosticar el territorio infartado y la penumbra

c) Diagnóstico del vaso ocluido

Definición de ictus

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define por primera vez el ictus en los años 70 como un déficit neurológico de causa cerebrovascular que persiste más allá de 24 horas o produce la muerte en 24 horas(1). Para el Instituto Nacional de trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares (NINDS en inglés) un ictus es el síndrome clínico que cursa con un déficit neurológico de comienzo súbito, focal o global, de causa isquémica o hemorrágica.

Epidemiología del ictus

El ictus es una de las principales causas de muerte y de discapacidad en los países desarrollados. En España su incidencia está entre 187(2) y 141(3) casos por cada 100.000 habitantes y año, siendo un 81% isquémicos y un 19% hemorrágicos (16% hemorragia intraparenquimatoso y 3% hemorragia subaracnoidea). Si lo desglosamos por tipo de ictus según la clasificación TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)(4) tendremos que el 35% de los ictus son de tipo aterosclerótico, un 20% son cardioembólicos, un 18% serán lacunares, un 3% de causa vascular infrecuente (vasculitis, estados de hipercoagulabilidad, enfermedades hematológicas...) y el 24% de causa indeterminada (2).

Etiopatogenia del ictus isquémico

El concepto isquemia hace referencia a una disminución del flujo sanguíneo cerebral hasta un nivel en el que la función cerebral se afecta transitoria o permanentemente. El territorio afectado permanentemente es el territorio infartado y el afectado transitoriamente corresponde al territorio en penumbra, potencialmente salvable.

Cuando se produce una interrupción brusca del flujo se ponen en marcha una serie de fenómenos que conducirán a un infarto isquémico, estos pueden ser reversibles si se

mantienen durante un breve espacio de tiempo. Debido al cese de flujo ya comentado se desencadenan una serie de cambios isquémicos en cascada:

- Cese del flujo sanguíneo.
- Incapacidad de las neuronas para la síntesis de ATP.
- Bloqueo de la bomba de sodio-potasio lo que produce un edema citotóxico.
- Apoptosis celular a las pocas horas y alteración de la barrera hematoencefálica.
- A las 24-48 horas se produce la fagocitosis de las células muertas y la transformación hemorrágica

El flujo cerebral es la clave en el mecanismo del infarto. El flujo cerebral normal se encuentra por encima de 50mL/100 g de tejido/min. Se considera que el tejido cerebral está en penumbra cuando se produce una disminución del flujo, situándose entre 25-15 mL/100 g de tejido/min. Cuando esa disminución de flujo se sitúa por debajo de 10mL/100 g de tejido/min pasamos a considerarlo territorio infartado.

Lo más importante de la etiopatogenia del infarto cerebral es recordar que si la oclusión permanece el infarto recluta a la penumbra y por tanto aumenta el tamaño del área necrosada.

Clasificación del ictus

Atendiendo los procesos fisiopatológicos comentados anteriormente podemos dividir el ictus en dos grupos, el transitorio y el permanente:

- Accidente isquémico transitorio: se define como un episodio neurológico transitorio provocado por una isquemia focal del cerebro, médula espinal o de la retina sin infarto. La definición ha evolucionado desde un concepto temporal a un concepto biológico (ausencia de tejido necrosado(5)).
- Ictus con daño cerebral permanente, que a su vez se pueden subdividir en función de su origen:
 - Hemorrágicos:
 - Intracerebral: el sangrado intracerebral generalmente se produce por la rotura de pequeñas arteriolas con la consiguiente extravasación de sangre al parénquima.

Normalmente los síntomas neurológicos progresan de manera gradual a lo largo del tiempo.

- Subaracnoidea: Habitualmente secundaria a la rotura de un aneurisma intracraneal. La sangre se mezcla en el espacio subaracnoideo con el líquido cefaloraquídeo. La clínica suele ser la de una cefalea intensa de instauración brusca asociada o no a otros síntomas y se puede seguir de un intervalo lúcido asintomático.
- Isquémicos:
 - Trombótico: El proceso patológico que origina el trombo en la arteria es el que causa el ictus y puede ser por bajo flujo secundario a una estenosis o por una oclusión completa.
 - Embólico: Se refiere a la oclusión de un vaso cerebral por un tapón de material formado a distancia del vaso afectado. En estos casos el problema será identificar el origen de los émbolos para evitar una recidiva. Se dividen estos ictus en cuatro grupos en función del origen del trombo: cardíacos, aórticos, arteriales y desconocidos.
 - Hipoperfusión sistémica: Secundario a una falta de flujo sanguíneo adecuado por un problema sistémico que puede manifestarse en el cerebro o en cualquier otro órgano.

En la siguiente tabla se puede observar un resumen de los datos comentados hasta el momento sobre el origen del ictus con daño cerebral permanente (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos de ictus según el origen del daño cerebral

Tipo de ictus	Clínica típica	Factores de riesgo	Pistas
Hemorragia intracerebral	Progresión gradual	HTA, trauma, drogas, MAVs...	Se puede precipitar por actividades físicas.
Hemorragia subaracnoidea	Comienzo brusco, cefalea. Es más rara la clínica focal.	Tabaco, HTA, Alcohol, Drogas...	Se puede precipitar por actividades físicas.
Isquémico (trombótico)	Progresión en episodios.	Aterosclerosis, Varón, historia de AIT	Puede presentar soplo en el cuello
Isquémico (embólico)	Comienzo brusco con déficit máximo al inicio. Rápida progresión clínica	Aterosclerosis, Varón, Historia de patología cardíaca	Se puede precipitar al levantarse de la cama para ir al baño o con un estornudo

- Clasificación OCSF (oxforshide community stroke project) (6)

La clasificación OCSF divide al ictus en función de la clínica que presentan los pacientes. Divide a los infartos en cuatro grupos según los síntomas y signos clínicos,

exclusivamente. Esta clasificación es un buen predictor del pronóstico final. Los cuatro grupos son:

- 1.- TACI(total anterior circulation infarct): Infarto total de circulación anterior (15-17%)
- 2.- PACI(parcial anterior circulation infarct): Infarto parcial de circulación anterior (35%)
- 3.- LACI(lacunar infarct): Infarto lacunar (25%)
- 4.- POCI(posterior circulation infarct): Infarto de circulación posterior (25%)

Utilidad de las técnicas de imagen en el manejo del ictus

Cuando se comenzó a tratar el ictus mediante fibrinólisis con rt-PA la principal utilidad de las técnicas de imagen era descartar la presencia de sangrado o hemorragia intracraneal que contraindica la fibrinólisis. En la actualidad la existencia de otros tratamientos como la trombolisis intraarterial y la trombectomía mecánica obliga a valorar el volumen de tejido que supone el núcleo del infarto y la cantidad de tejido que está en penumbra y, por tanto, potencialmente salvable.

Por tanto podemos resumir los objetivos de las técnicas de imagen en estos tres:

- Excluir la hemorragia y los cuadros pseudoictales
- Identificar la estenosis u oclusión de un vaso intra o extracraneal.
- Diagnosticar el territorio infartado y el territorio en penumbra

•Excluir la hemorragia y los cuadros pseudoictales

▸ TC (Tomografía computerizada) sin contraste intravenoso

Es la técnica de imagen con mayor disponibilidad en el servicio de urgencias de un hospital, rápida de realizar y relativamente sencilla de interpretar (7,8).

Según la guías de medicina de emergencia de Estados Unidos (9) los pacientes con un ictus agudo susceptibles de recibir tratamiento deben ser examinados con TC antes de 25 minutos de su llegada al servicio de urgencias y el estudio debe ser interpretado antes de los 45 minutos desde el ingreso.

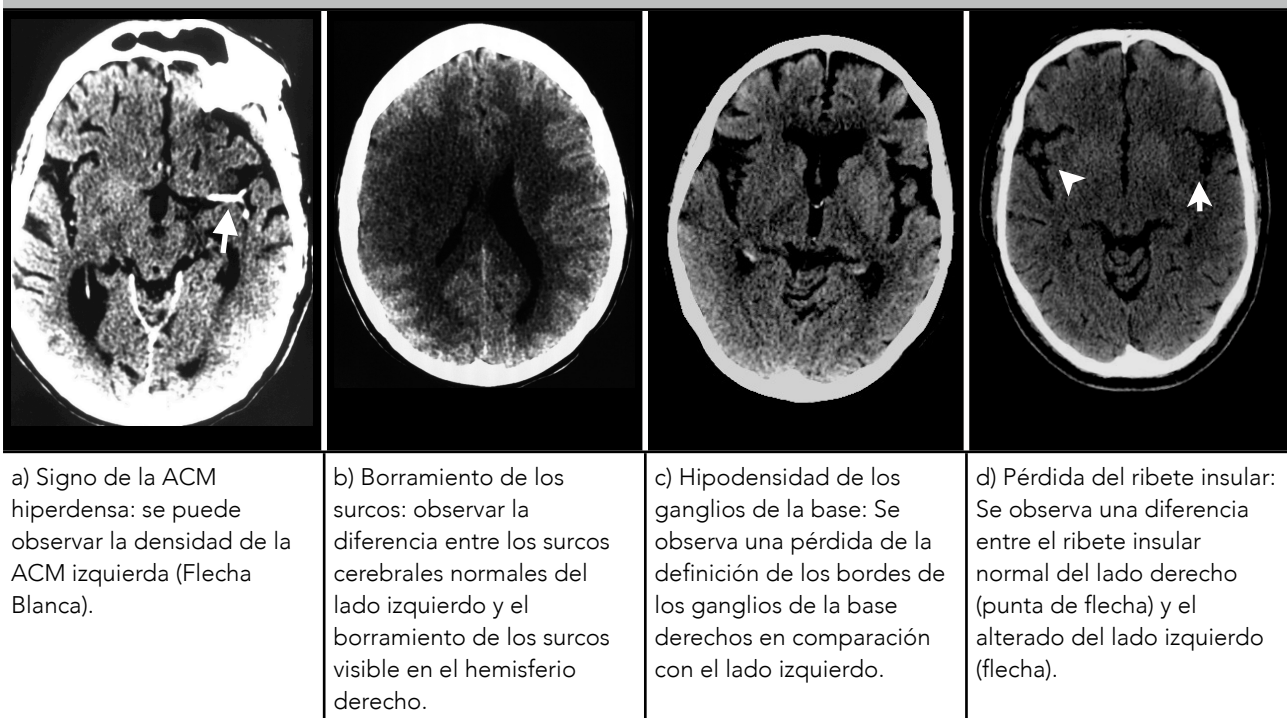
La principal utilidad del TC simple de cerebro en el ictus es descartar la presencia de hemorragia intracraneal y excluir los cuadros pseudoictales.

Aunque la mayoría de las TC no presentan hallazgos los signos sugerentes de isquemia aguda son(10):

- Signo de la arteria cerebral media hiperdensa Fig. 1a.
- Borramiento de los surcos de la convexidad, expresión de edema cerebral focal. Fig. 1b.

- Hipodensidad del núcleo lenticular, que afecta tanto al globo pálido como al putamen, si bien en el primero lo hace de forma más precoz. Fig 1c
- Pérdida del ribete insular producido por la hipodensidad de la corteza insular, que da lugar a una pérdida de la distinción entre la cápsula externa/extrema y la corteza insular(11). Es un área que se necrosa de forma precoz por la dificultad que tiene esta porción del cerebro de reclutar circulación colateral. Fig 1d
- Hipodensidad del parénquima cerebral, que afecta tanto a la sustancia gris como a la blanca. Este es un signo altamente específico de daño irreversible si se observa en las primeras 6 horas de evolución (12).

Figura 1. Signos de isquemia en TC sin contraste



Sarikaya et al. (10) estudiaron la frecuencia de estos signos en las TC realizadas en urgencias a pacientes con un ictus agudo. Llegaron a la conclusión de que la pérdida del ribete insular (83% de los informes analizados) y la hipodensidad del núcleo lenticular (75% de los casos) eran los signos más frecuentes.

De todos ellos el signo más estudiado es el de la arteria cerebral media hiperdensa. Este se debe a la presencia de un trombo en el interior de la arteria cerebral media, lo que le confiere un aumento de densidad en el estudio con TC respecto al parénquima adyacente. Se estima que tiene una prevalencia del 31% en los pacientes con una

oclusión de la arteria cerebral media (13). Una buena revisión sobre este signo es la de Tomsick (14) que establece las siguientes conclusiones:

- La arteria cerebral media hiperdensa tiene un alto valor predictivo positivo para la detección de trombo (15-17).
- Es un marcador de infarto de gran tamaño (15,16,18-22).
- Es un marcador de infarto de mal pronóstico (14).
- Los pacientes con una arteria cerebral media hiperdensa tienen una mayor puntuación en la escala NIHSS en el inicio.
- Este signo se asocia a mayores déficit neurológicos y a una pobre respuesta al tratamiento intravenoso con alteplase, presentando una peor clasificación clínica a los tres meses del evento y un mayor tamaño del infarto residual (14).
- No se identifica en todos los pacientes con oclusión de ACM, lo que le confiere una sensibilidad que oscila del 40-70% en función del estudio (15-17).

► **Resonancia magnética (RM)**

La RM es útil para diagnosticar la hemorragia intracraneal tanto aguda como crónica y además permite una detección mas precoz de la isquemia (23). Además la RM nos permite valorar mejor otras enfermedades neurológicas que pueden simular un ictus (24).

Usando distintas secuencias podemos valorar correctamente tanto las áreas de isquemia como la penumbra, además nos permite tener una mejor referencia anatómica que la TC. Gracias a las modernas secuencias de RM podremos conocer la localización de la obstrucción vascular (angioRM) e incluso información sobre el metabolismo y la perfusión.

Podemos resumir la utilidad de las distintas secuencias en la tabla 2(25):

Tabla 2 - RM multimodal en el manejo del ictus agudo

Secuencia	Utilidad clínica
DWI (Difusión)	Detección más precoz de la isquemia
FLAIR	Detecta isquemia a las 3-8 horas Diagnostica la enfermedad de pequeño vaso y la isquemia crónica Útil para el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea
GRE (Eco de gradiente)	Diagnostica la hemorragia intracraneal

Tabla 2 - RM multimodal en el manejo del ictus agudo

Secuencia	Utilidad clínica
AngioRM	Valora obstrucciones de grandes vasos Permite estudiar vasos sin administrar contraste
Perfusión con RM	Detecta áreas con bajo flujo La discordancia con la DWI estima el área de penumbra

Las principales desventajas de esta técnica respecto al TC son el mayor coste, la menor disponibilidad de equipos de RM en muchos hospitales, la incompatibilidad del campo electromagnético con dispositivos metálicos y electrónicos, la necesidad de mayor colaboración de los pacientes y la sensación de claustrofobia que produce en numerosos pacientes (5% aproximadamente), que dificulta su realización (26).

• Diagnóstico de la localización de la obstrucción vascular

▸ AngioTC

La principal utilidad de la angioTC en pacientes con un ictus es la localización del trombo en el árbol vascular, además esta técnica permite el estudio de las colaterales cerebrales. Los estudios vasculares con TC requieren la utilización de contraste yodado intravenoso: la correcta opacificación de los vasos debe coincidir con el momento de la adquisición. En general necesitamos más contraste para pacientes con más índice de masa corporal, para valorar vasos pequeños, vasos paralelos al plano de corte o territorios amplios.

▸ AngioRM

La RM no emplea radiaciones ionizantes ni contraste yodado para realizar estudios vasculares. La desventaja es la pérdida de resolución espacial. La RM llegó a ser la técnica de elección para realizar estudios vasculares, pero la descripción de la fibrosis nefrogénica como efecto secundario del gadolinio junto con la evolución de los equipos de TC la desplazaron a un segundo plano. En la actualidad se están desarrollando nuevas secuencias sin uso de medios de contraste así como secuencias de adquisición rápida

con contraste intravenoso. Podemos ver resumidas las diferentes técnicas y secuencias con sus ventajas y desventajas así como sus aplicaciones en la tabla 3.

Tabla 3 - Tipos de secuencias de angioRM.

Técnica	Ventajas	Desventajas	Aplicaciones
TOF	Buena resolución Buena relación Señal/Ruido	Adquisición larga (3D) Saturación del flujo lento Artefactos, fondo Las estructuras hiperintensas en T1 pueden simular vasos.	3D: arterias cerebrales. 2D: Vasos periféricos y arterias de cabeza y cuello
Contraste de fase	Medición de flujo (velocidad y dirección) Sensible a flujos lentos y/o multidireccionales Buena supresión de fondo	Adquisición larga Mala separación A/V Más sensible a turbulencias	3D: Venas cerebrales Evaluación hemodinámica
3D FSE (fast spin echo) con sincronización cardíaca.	Tiempo de adquisición corto Sensible a flujo lento Menos susceptible a heterogeneidad del campo	Compleja Depende de la dirección Sensible al movimiento No se puede usar si hay arritmias cardíacas	Arterias periféricas Aorta
SSFP (single state free precesion)	Rápida Alta relación señal/ruido Flujo independiente	Señal de fondo alta Susceptible a heterogeneidad de campo	Arterias renales Aorta Coronarias
ASL (Arterial Spin Labelling)	Alta relación/señal ruido Supresión de la señal de fondo	Relativamente compleja Pérdida de señal en flujo rápido o complejo Susceptible a heterogeneidad de campo	Arterias renales Vasos viscerales
AngioRM con contraste o DCE (Dynamic contrast enhancement)	Rápida Amplia cobertura anatómica Pocos artefactos de flujo, movimiento y susceptibilidad magnética Información funcional	Necesita contraste La sincronización debe ser precisa Menor resolución espacial	Cualquier vaso

► Angiografía

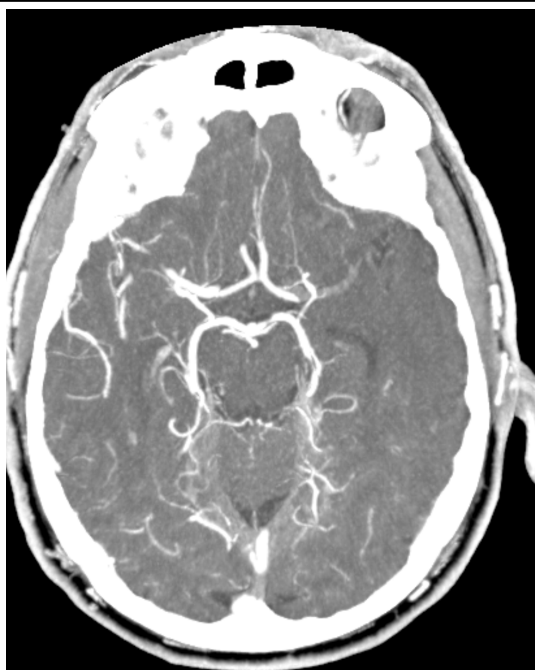
La angiografía con catéter es una técnica que permite estudiar cada uno de los vasos intracraneales de manera independiente, diagnosticar el punto de oclusión vascular de una manera precisa y valorar la permeabilidad del polígono de Willis.

Presenta dos desventajas como son la necesidad de unas condiciones de alto nivel de especialización (operador experto, equipo de Rayos X, técnicos formados...) y el tratarse

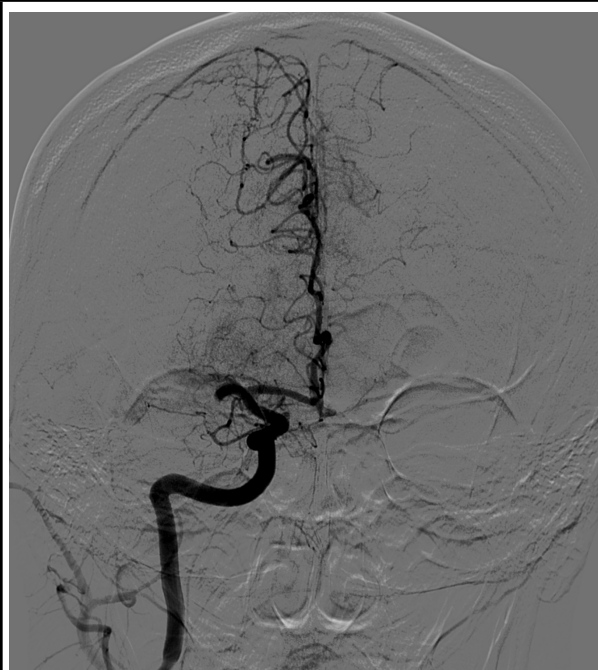
de una técnica invasiva con mayores riesgos para el paciente. Por estos motivos sólo se suele emplear previa a la realización del procedimiento endovascular.

Podemos comparar la visualización de una arteriografía con un angioTC en la siguiente imagen, donde se ve como el angioTC es capaz de valorar el parénquima cerebral y los vasos mientras la angiografía sólo valora los vasos, aunque con mayor detalle y precisión.

Figura 2 - Comparación entre angioTAC y arteriografía



Reconstrucción Maximum Intensity Projection (MIP) de AngioTC en paciente con un ictus izquierdo que muestra una ausencia de relleno de la ACM izquierda desde su origen.



Arteriografía desde la arteria carótida interna derecha en paciente con ictus derecho que muestra una oclusión de la ACM derecha con permeabilidad de las arterias lenticuloestriadas (M1 distal)

► Ultrasonidos

La ecografía se puede emplear tanto para el estudio de los vasos cervicales como para el estudio del flujo vascular intracraneal (utilizando el efecto Doppler).

Las ventajas de esta técnica es que permiten la valoración del flujo de algunos vasos intracraneales sin necesidad de trasladar al paciente, de radiarlo, ni de inyectar material de contraste, por tanto se puede realizar para monitorizar el tratamiento intravenoso. La principal desventaja es que depende mucho del grado de entrenamiento del operador para localizar el punto de obstrucción y no permite ver el parénquima, por lo que su uso queda restringido a unidades de patología cerebrovascular o salas especializadas.

• Diagnosticar el territorio infartado y la penumbra

▸ TC perfusión

La TC perfusión consiste en la obtención estática de imágenes de una misma zona anatómica tras la administración de un bolo de contraste yodado intravenoso, realizando cortes cada pocos segundos (aproximadamente cada 5 segundos). Esta técnica permite conocer el volumen sanguíneo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y el tiempo de tránsito medio (27), lo que permite estudiar el núcleo del infarto y el área de penumbra. La principal desventaja de esta técnica es que la mayoría de los equipos cubren un área que no incluye todo el cerebro. Los nuevos avances en desarrollo de equipos permiten el estudio de zonas más extensas, incluso la totalidad del parénquima cerebral de dos maneras: aumentando el número de detectores (256/320) o realizando un movimiento de vaivén de la mesa que aumenta el área que se cubre.

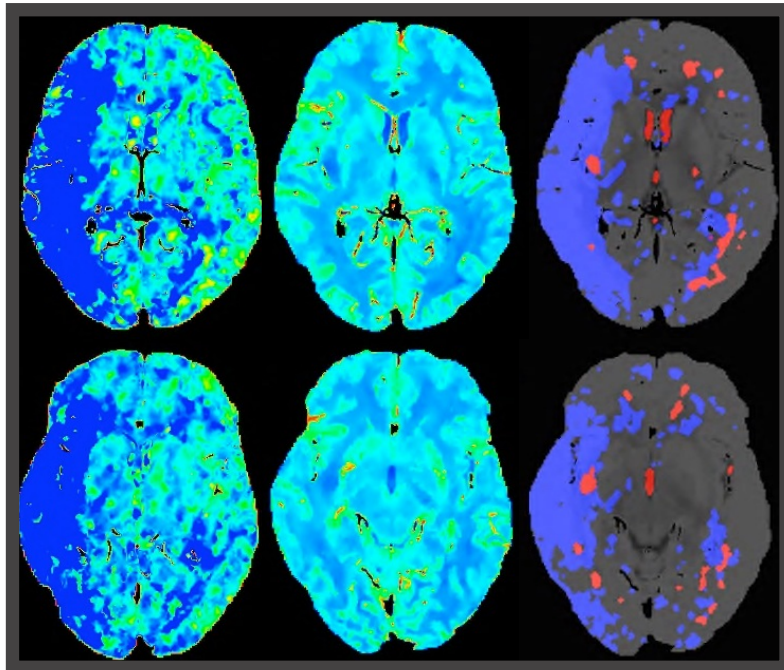
Ha demostrado tener una eficacia similar a la RM en el estudio del territorio en riesgo (28).

La principal ventaja del TC perfusión respecto a la RM es que permite obtener un mapa cuantitativo de los volúmenes y flujos antes descritos, lo que permite fijar un umbral de oligohemia para aquellos pacientes que evolucionarán a infarto si no se restituye el flujo cerebral. Cada vez existe más evidencia que relaciona los mapas de volumen cerebral con CT perfusión con el tejido infartado. Los mapas de tiempo de tránsito medio y de flujo sanguíneo cerebral describen el área en riesgo. La diferencia entre esos mapas definen el área de penumbra (29).

Bártulos et al. (30) en un artículo de revisión explican que la diferencia entre un área infartada y un área en penumbra se basa en el concepto de autorregulación vascular cerebral. La autorregulación está perdida en el área infartada por lo que el flujo sanguíneo cerebral y el volumen sanguíneo cerebral estarán muy disminuidos, en el área de penumbra la autorregulación está preservada por lo que el tiempo de tránsito medio y el flujo sanguíneo cerebral están disminuidos pero el volumen sanguíneo cerebral puede estar conservado o incluso aumentado. Los autores recomiendan analizar primero el

mapa de tiempo de tránsito medio, si está alterado (aumentado) se revisa el mapa de flujo que estará disminuido en la zona de isquemia y a continuación se valora el mapa de volumen, que estará disminuido en las zonas de infarto y normal o aumentado en las zonas de penumbra. Se puede ver un ejemplo de perfusión en la siguiente figura.

Figura 3 - Ejemplo de TC perfusión



Infarto de ACM derecha. Imágenes de CT perfusión en las que se observa:

Izquierda: Mapa de tiempo de tránsito medio aumentado en el territorio de la ACM derecha.

Centro: Mapa de volumen cerebral con disminución de volumen en cápsula externa derecha

Derecha: Mapa de clasificación de tejido: Reconstrucción realizada por el equipo que clasifica como tejido necrosado la zona de la cápsula interna con disminución de volumen (rojo) y de "penumbra el resto del tejido afectado (azul).

Por tanto el estudio de perfusión mediante TC nos permite conocer el volumen sanguíneo cerebral y el tiempo de tránsito medio para definir el infarto establecido y el territorio en penumbra. Los estudios en la actualidad se dirigen a establecer los valores umbrales más exactos. Wintermark et al. definen un Volumen <2 mL para establecer el infarto y un incremento del tiempo de tránsito medio del 145% para establecer la penumbra (31).

► RM Difusión

La isquemia produce una alteración en la bomba de sodio/potasio, por lo que se pierde el gradiente osmótico y las células se llenan de agua (edema citotóxico). Disminuye así la cantidad de agua en el espacio extracelular que se desplaza hacia el espacio intracelular lo que conlleva una restricción en el movimiento de las moléculas de agua que produce una hiperintensidad de señal en la secuencia de difusión (DWI). Por tanto, una de las

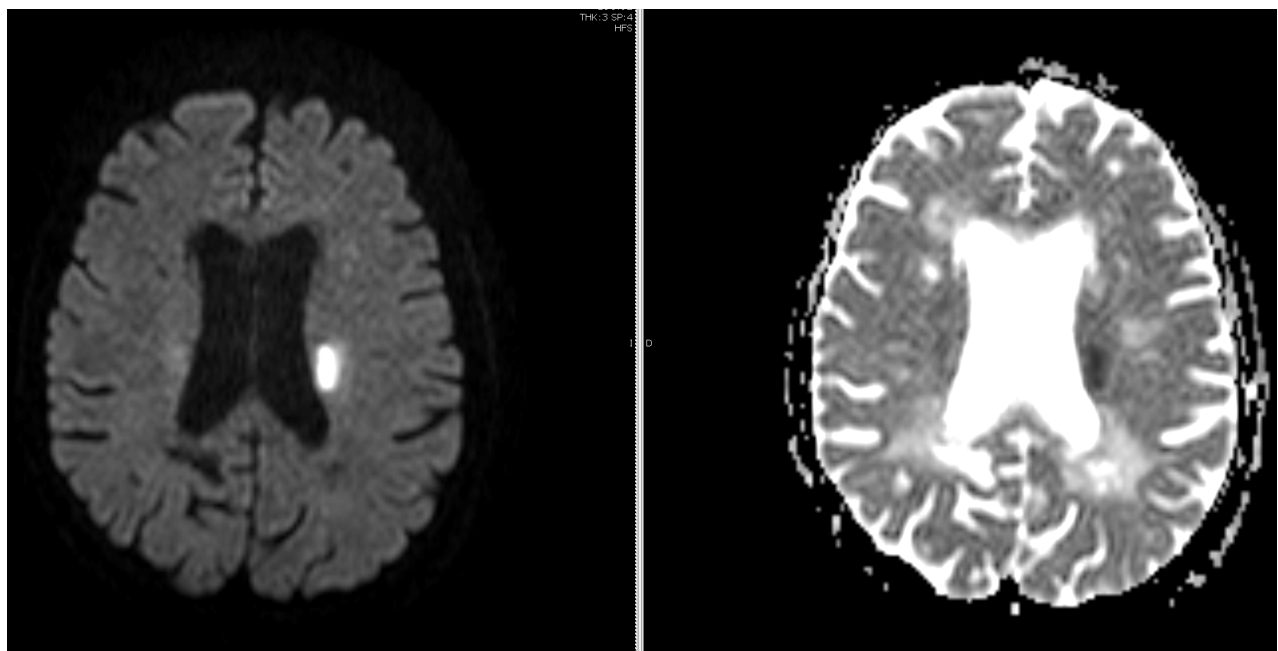
utilidades más importantes de la RM difusión es la capacidad de detectar el tejido necrosado en la fase precoz (32,33).

En estudios clínicos presenta una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 95-100% en el diagnóstico de la isquemia aguda (34).

Los cambios en el tejido necrosado que provocan que aparezca una hiperintensidad de señal en DWI se producen de manera muy precoz, aproximadamente a los 15 minutos del establecimiento del infarto (25).

La restricción de la difusión de las moléculas de agua secundaria a un ictus evoluciona con el tiempo, siendo muy marcada en las primeras horas, se mantiene estable en las siguientes horas hasta los 10-15 días donde presenta una pseudonormalización y después disminuye. La secuencia además permite la generación de mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC). Por ello esta técnica permite diferenciar entre lesiones agudas (disminución de ADC) y lesiones crónicas (aumento de ADC) (35).

Figura 4 - Difusión en el diagnostico del ictus.



Se puede observar como en la secuencia de difusión (imagen de la izquierda) se identifica un zona hiperintensa que es hipointensa en el mapa de ADC (imagen de la derecha). Datos compatibles con infarto agudo.

También se puede observar como en el mapa de ADC las lesiones periventriculares crónicas son hiperintensitas.

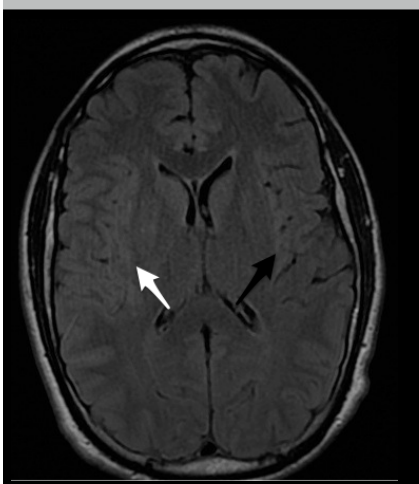
► RM con secuencias potenciadas en T2 y FLAIR

La secuencia FLAIR satura la señal del líquido cefalorraquídeo por lo que es más sensible a los cambios producidos por la isquemia que las secuencias T2 normales. En las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR el infarto se puede detectar como una lesión hiperintensa a las 3-8 horas del inicio (36).

EL FLAIR presenta además signos típicos de infarto como puede ser la presencia de giros hiperintensos o engrosamiento de la corteza (Fig. 4). La hiperintensidad de señal en los vasos se conoce como “signo de los vasos hiperintensos” y se ha demostrado que se asocia con oclusión de gran vaso o estenosis severa (37). En ocasiones puede ser el único signo que se visualiza sugerente de isquemia reciente, incluso antes que la alteración de la difusión (38).

Por este motivo podemos utilizar esta secuencia en la delimitación del inicio de un ictus de tiempo desconocido (ictus del despertar), en un estudio publicado por Thomalla et al. se concluye que si un paciente presenta una discordancia entre la difusión y el FLAIR implica que la RM se ha realizado dentro de las 3 primeras horas (sensibilidad del 93% y especificidad del 94%) por lo que es útil para identificar a los pacientes con ictus de comienzo incierto susceptibles de tratamiento intravenoso (39). Además estas secuencias pueden diagnosticar otras causas de ictus como las hemorragias o las trombosis de senos.

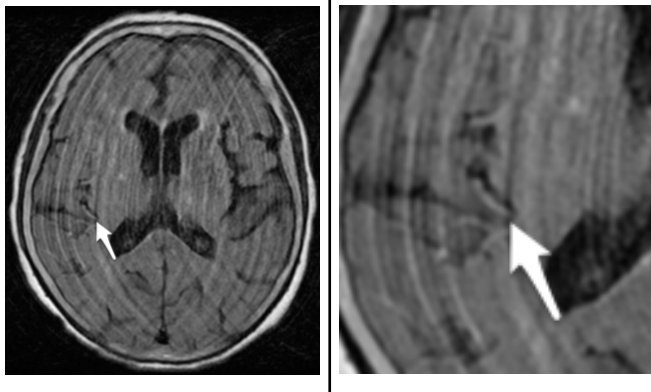
Figura 5- Engrosamiento cortical en la secuencia FLAIR en paciente con ictus agudo



Paciente de 65 años con oclusión de la arteria cerebral media derecha de 5 horas de evolución. En la secuencia FLAIR adquirida en el plano axial muestra un engrosamiento de la corteza de la ínsula.

Parámetros de adquisición: TR 8000, TE 129, TI 2000. Grosor de 5mm.

Figura 6 - Hiperdensidad intravascular en la secuencia FLAIR en paciente con ictus agudo



Paciente de 78 años con clínica de ictus isquémico derecho de 2 horas de evolución. En la secuencia FLAIR se aprecia una hiperdensidad intravascular que se puede ver en detalle en la imagen ampliada, sin alteración de la corteza del hemisferio derecho. Este signo es visible a pesar de la poca colaboración del paciente.

Parámetros de adquisición: TR 8000, TE 129, TI 2000. Grosor de 5mm.

► RM Perfusión

Las técnicas de perfusión con RM permiten la valoración del flujo sanguíneo capilar utilizando un bolo de gadolinio. El gadolinio es un agente paramagnético que altera de manera transitoria la susceptibilidad magnética de los tejidos por lo que cuando circula por la microvasculatura cerebral provoca una disminución de señal en secuencias potenciadas en T2 y T2*.

La secuencia de perfusión se obtiene adquiriendo imágenes de manera repetida tras administración de este bolo de contraste paramagnético y nos permite conocer de manera relativa el estado hemodinámico del cerebro incluyendo el tiempo de tránsito medio, el volumen sanguíneo cerebral y el flujo sanguíneo cerebral.

La perfusión nos va a mostrar las áreas de tejido cerebral que presentan una reducción del flujo, mientras que la secuencia de difusión delimita el área del infarto establecido e irreversible. Por tanto la combinación de ambas nos permite estudiar el "mismatch" o diferencia entre ambas secuencias. Este "mismatch" nos indica la penumbra de la isquemia, es decir, el volumen de tejido cerebral potencialmente salvable con un tratamiento precoz.

Tratamiento

- I. Tratamiento trombolítico no invasivo del ictus isquémico agudo
- II. Neurorradiología intervencionista en el ictus isquémico agudo.
 - A. Introducción
 - B. Trombolisis química
 - C. Trombectomía mecánica
 - 1. Dispositivos de primera generación
 - 2. Dispositivos de segunda generación
 - D. Trombectomía quirúrgica
 - E. Discusión bibliográfica sobre el tratamiento invasivo

Tratamiento trombolítico no invasivo del ictus isquémico agudo

La recanalización del vaso en los pacientes con un ictus isquémico agudo es el objetivo del tratamiento ya que el cerebro no soporta una isquemia prolongada. Si se consigue recanalizar el vaso se obtiene un mejor resultado clínico. El tratamiento de primera elección para lograr la recanalización como primera opción en pacientes con ictus isquémico es la fibrinólisis intravenosa (40).

El primer estudio publicado en la literatura que analiza la utilidad de la fibrinólisis intravenosa es el NINDS (40) que demostró la utilidad de la fibrinólisis intravenosa (realizada con rt-PA) en comparación con placebo. No se monitorizó la oclusión o recanalización del vaso sino que se guiaron por criterios puramente clínicos. El mayor efecto secundario encontrado fue la aparición de un mayor número de hemorragias sintomáticas, asociadas a la gravedad del cuadro (cuanto mayor NIHSS mayor probabilidad de transformación hemorrágica). La tasa de hemorragias intracraneales fue el motivo por el que se detuvieron varios estudios similares al NINDS que evaluaban la utilidad de la fibrinólisis (41,42); la diferencia entre esos estudios y el NINDS es que este limitó el tiempo de evolución del ictus, estableciendo como criterio de inclusión que la clínica debía de llevar menos de 3 horas de evolución.

El objetivo de los siguientes estudios fue delimitar la ventana terapéutica. El ECASS (43) se realizó con pacientes con un ictus agudo de menos de 6 horas de evolución. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el rt-PA y el placebo en cuanto a la variable principal ni en cuanto a la mortalidad, mientras que sí se observó un aumento de las hemorragias intracraneales tras el tratamiento intravenoso. Posteriormente con el estudio ATLANTIS (44) se intentó demostrar la utilidad del tratamiento intravenoso entre las 3 y las 5 horas de evolución sin conseguirlo. El estudio ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study)(45) decidió evaluar el tratamiento entre las 3 y las 4 horas y media de evolución, fue capaz de demostrar diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento. La diferencia entre este estudio y el resto

que no lograron demostrar diferencias más allá de las tres primeras horas fue la aplicación de unos estrictos criterios de exclusión:

- Pacientes mayores a 80 años: por tanto se excluyen a los pacientes que tradicionalmente presentan peores resultados.
- Pacientes con NIHSS mayor a 25 puntos: eliminando del ensayo a los pacientes más graves, y por tanto con menores probabilidades de mejorar.
- Pacientes que estuvieran en tratamiento con anticoagulantes orales, independientemente del INR
- Pacientes con una historia de ictus previo y diabetes mellitus.

El meta-análisis más completo sobre este tema es probablemente el de Lees et al (46). En este estudio se unieron los datos de los tres ECASS, ATLANTIS;NINDS y EPITHET. La principal variable clínica era la escala modificada de Rankin (positiva si el resultado era de 0-1 y negativa si era de 2 o superior). Los resultados de este estudio se pueden ver en la siguiente tabla (Tabla 4):

Tabla 4 - Resultados en función del tiempo de evolución de la clínica		
Tiempo de evolución	Resultado favorable a los 3 meses (mRS 0-1)	NNT (Número necesario de pacientes a tratar)
0-90 minutos	OR 2,6 (IC 95% 1,4-4,5)	4,5
91-180 minutos	OR 1,6 (IC 95% 1,1-2,4)	9,0
181-270 minutos	OR 1,3 (IC 95% 1,1-1,7)	14,1
271-360 minutos	OR 1,2 (IC 95% 0,9-1,6)	21,4

A estos datos habría que añadir que se encontró un aumento de mortalidad en los pacientes tratados con rt-PA más allá de las 4,5 horas.

El IST-3 (47) aplicó el tratamiento independientemente de la edad y ampliando la ventana hasta 6 horas desde el inicio de la clínica. Utilizó un gran número de pacientes (3035) por lo que, a pesar de no demostrar diferencias en la variable principal, un análisis de subgrupos confirmó que se puede tratar a pacientes independientemente de la edad y de la gravedad inicial aunque no puede extender la ventana terapéutica más allá de las 4,5 horas.

No obstante, la fibrinólisis, a pesar de ser eficaz en el tratamiento de todos los ictus, no obtiene unas buenas tasas de recanalización en los pacientes con obstrucción de gran vaso (arteria cerebral media y carótida), los resultados publicados en la literatura van desde el 20% de recanalización de los estudios CLOTBUST(48) y DEFUSE (49) hasta el 40%(50), e incluso el 53% (51). Por otra parte no es aplicable en todos los casos bien por contraindicación médica o por estar fuera de la ventana temporal.

Intentando mejorar la recanalización del vaso en estos pacientes se han desarrollado técnicas invasivas que permiten extraer el trombo en los pacientes que no son candidatos a la terapia endovenosa o en los que esta terapia ha fracasado.

Estas técnicas son complejas, por ello se realizan de forma centralizada en unidades multidisciplinarias de alta subespecialización como por ejemplo en el programa de código ictus de la comunidad autónoma de Madrid.

Neurorradiología intervencionista en el ictus isquémico agudo.

• Introducción

Está demostrado que la recanalización de las arterias conduce a un mejor resultado clínico. Por ello se han desarrollado o puesto en marcha diversas formas de acceder a las arterias cerebrales por vía endovascular para liberar la oclusión y recanalizar la zona infartada.

La primera de las técnicas que se utilizó fue la instilación de un fibrinolítico intraarterial, después se intentó manejar las oclusiones de forma parecida a la patología coronaria con la colocación de endoprótesis o con dispositivos extractores de primera generación. Las últimas opciones incluyen los denominados estent-recuperadores o dispositivos de trombectomía de segunda generación que alcanzan unas cifras de recanalización próximas al 95% y son el presente de los procedimientos endovasculares en el ictus.

Así pues, podríamos resumir las opciones terapéuticas de la siguiente manera:

- Trombolisis química, cuyo objetivo es la administración del fibrinolítico en la proximidad del trombo para alcanzar unas mayores concentraciones plasmáticas en el punto de obstrucción.
- Trombectomía mecánica, con el objetivo de recanalizar el vaso con fuerzas mecánicas (aspiración o extracción)

• Trombolisis química

▸ Fibrinolisis intra-arterial simple

La fibrinolisis intra-arterial es una técnica que consiste en la administración del fibrinolítico en la arteria obstruida, inmediatamente proximal al trombo, utilizando un cateterismo con abordaje percutáneo. Se basa en la administración localizada del agente farmacológico para conseguir el mismo resultado con menor dosis de fármaco y menos efectos

secundarios, por lo que es útil cuando la trombolisis intravenosa está contraindicada (52). Fue el primero de los procedimientos endovasculares en utilizarse para el tratamiento del ictus. La utilidad de este tratamiento se estudió en un meta-análisis en 2010 de Lee et al. (53) que analizó los datos de 5 estudios y un total de 395 pacientes, en los que se comparaba la fibrinólisis intra-arterial con el tratamiento médico (generalmente heparina intravenosa), con los siguientes resultados:

- La fibrinólisis intra-arterial se asocia a un buen resultado (mRS de 0-2) y a un excelente resultado clínico (mRS 0-1) (OR de 2,05 y 2,14 respectivamente)
- Se asocia con una mayor frecuencia a un menor déficit neurológico, entendido como un NIHSS de 0-1 y un Barthel de 90 o 95 sobre 100.
- Como efectos secundarios el procedimiento provoca más hemorragias intracerebrales aunque no hay diferencias en la mortalidad entre los grupos.

El estudio individual de mayor tamaño incluido en el meta-análisis previo es el PROACT II ("Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism") (54). Este estudio incluyó a 180 pacientes con un ictus agudo de menos de 6 horas de evolución y obstrucción de gran vaso demostrada angiográficamente, sin signos de hemorragia ni de isquemia importante en la TC. Se dividió a los pacientes en dos grupos: Heparina+proUrokinasa intraarterial (55) y heparina sola (51). El 40% de los pacientes con tratamiento intraarterial mostraron un buen estado clínico a los 90 días y los que recibieron heparina sola el 25%. Las tasas de apertura fueron del 66% y del 18% respectivamente. La principal desventaja de este estudio es que los pacientes en tratamiento con fibrinolítico presentaron una tasa de hemorragia sintomática del 10%, mientras que en el grupo control era del 2%. Este aumento de incidencia de hemorragias sintomáticas respecto al resto de estudios sobre estas técnicas se puede deber a una mayor gravedad de la clínica expresada en el NIHSS basal.

► **Fibrinólisis intra-arterial potenciada**

Consiste en la administración del fármaco a la vez que se emiten ultrasonidos focalizados en el trombo con el fin de potenciar la acción del fármaco. Se han desarrollado dispositivos como el EKOS® EndoWave™ Peripheral Infusion System que consiste en un catéter de infusión de fibrinolítico con múltiples orificios distales y una guía emisora de

ultrasonidos que favorece la destrucción del trombo (tasas de recanalización del 85,2% en arterias periféricas), acelera el proceso y acorta la duración del tratamiento y la dosis de fibrinolítico (56).

• **Trombectomía mecánica**

Compuesta por el grupo de técnicas que recanalizan el vaso sin necesidad de utilizar ningún fármaco, sino aprovechándose de diversas fuerzas mecánicas. En un artículo de revisión Molina (57) las describe como terapias de rescate, ya que no se han realizado estudios que hayan demostrado su eficacia comparando con placebo.

El problema principal de estas técnicas es la obtención de una recanalización fútil (la recanalización completa del vaso que no se acompaña de una mejoría de la clínica del paciente), por tanto el diseño de los estudios debería dirigirse a la identificación de los factores pronósticos que asocien un mejor resultado del tratamiento endovascular, como la edad, la extensión de la isquemia irreversible, la localización de la oclusión, la severidad del infarto, la presión arterial, el flujo colateral y el pretratamiento con tPA.

En esta Tesis se propone una clasificación de los distintos dispositivos basada en la evolución y en su funcionamiento.

▸ **Dispositivos de primera generación**

Fueron los primeros dispositivos pensados para extraer trombos de la circulación cerebral. Los dividiremos en dos grupos en función de su mecanismo de acción, ya sea aspirando el trombo o si pretenden extraerlo de la circulación de forma mecánica pura.

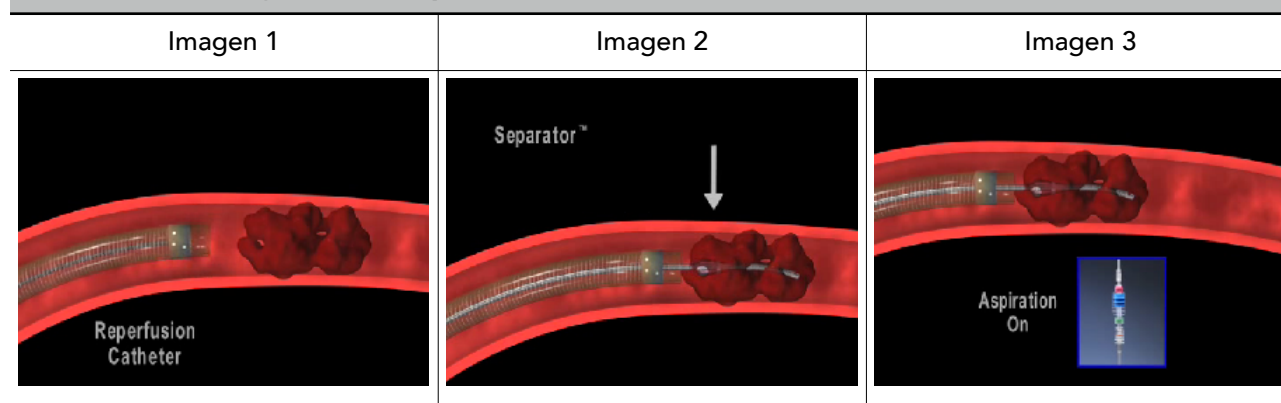
- **Aspiradores de trombo**

• **PENUMBRA:**

Es uno de los dos extractores de trombos aprobados por la FDA. Consiste en un catéter flexible conectado a una bomba de vacío que succiona el trombo por la luz distal del catéter. Un separador montado sobre microguía ayuda a romper las fragmentos que ocluyen la luz distal. El ensayo piloto de Penumbra incluyó 20 pacientes con unos buenos resultados (58), sin embargo estos buenos resultados no se han reproducido en las siguientes series aunque ha demostrado tener una tasa de apertura del 83%, observando

una mejoría clara en los síntomas con descenso significativo del NIHSS de 20 a 8 tras el procedimiento (59).

Figura 7. Esquema de funcionamiento del Penumbra



- 1)El catéter aspirador se coloca proximal al trombo
- 2)El separador se coloca próximo a la luz del catéter y en contacto con el trombo
- 3)Una vez encendida la aspiración se realizan movimientos con el separador para disolver el trombo

• Angiojet

Es un sistema de aspiración que, utilizando un sistema de recirculación y de salida de suero, consigue mayor potencia de aspiración y permite extraer mejor el trombo.

Se ha utilizado para recanalizar oclusiones debidas a trombos de gran tamaño en la carótida (60).

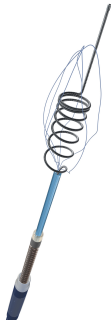
Sobre su utilidad en arterias más pequeñas los datos son controvertidos ya que el estudio TIME (Thrombectomy in Middle Cerebral Artery Embolism Study 1), que evaluaba este dispositivo, se detuvo tras el quinto paciente por los riesgos que conllevaba de ruptura de vaso. Tras un rediseño del sistema se realizó otro estudio preliminar que concluyó que la eficacia, en torno al 30%, no era suficiente para justificar un ensayo en fase II.

- Extractores de trombo

• MERCI:

Es el primer dispositivo aceptado por la FDA (2004). Se recomienda su utilización con un catéter guía con balón de Merci, un microcatéter de 2.4F (opcionalmente se puede emplear un catéter de acceso distal de 4.3F para obtener más soporte).

Figura 8. Dispositivo Merci



Dispositivo Merci en un sistema triaxial en el que podemos ver el microcatéter (azul claro), el DAC (Gris) y el catéter guía con balón (Azul oscuro)

El estudio MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) demostró una recanalización TICI 2 o 3 del 46% por el dispositivo sólo y del 60% añadiendo trombectomía química con una tasa de hemorragia sintomática del 8% (61).

En el estudio Multi-MERCI estos valores ascendieron al 52% para el dispositivo sólo, al 68% si lo unimos a rtPA, con una tasa de hemorragia sintomática del 9,8%. Esta mejora se atribuyó a una mejora en la utilización del dispositivo y a las modificaciones del diseño (62).

- **OTROS DISPOSITIVOS** (aprobados para remover cuerpos extraños que se han utilizado en el cerebro):

Neuronet (Guidant, Santa Clara, CA):

Es una cesta anclada a una guía que pasa a través de un microcatéter. Es difícil de navegar por vasos tortuosos pero puede ser útil para vasos rectos. Su eficacia y seguridad se han definido con el estudio NEED (Neuronet Evaluation in Embolic Stroke Disease) (63).

Catch (Balt; Montmorency, France):

Es una cesta autoexpandible que ha demostrado unas tasas de recanalización del 65%, disminuyó la mortalidad y presentó una tasa de hemorragia sintomática del 18% (64).

Phenox Clot Retriever (Phenox GmbH, Bochum, Germany)

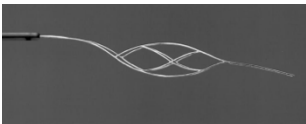
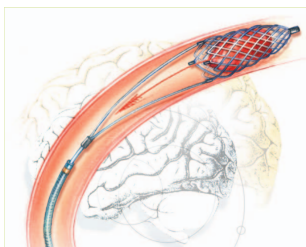

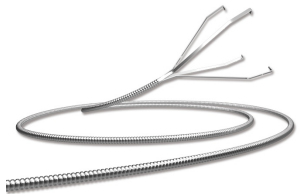
Es un extractor con forma de cepillo que se despliega en el trombo. El nuevo modelo tiene una pequeña cesta en el extremo proximal del cepillo. En un estudio reciente realizado en 48 pacientes se obtuvo una recanalización del 56,3% (65).

Alligator Retrieval Device (Chestnut Medical, Menlo Park, CA)

Utilizado por Kerber (66) para la extracción de trombos en 6 pacientes. Consiste en un pequeño gancho formado por 4 pequeños dientes, que se cierra con ayuda del microcatéter y permite atrapar el trombo.

La FDA lo ha aprobado como extractor de cuerpos extraños en la circulación periférica y central.

Figura 9. Diseños de dispositivos extractores de primera generación

			
Neuronet: Cesta desplegada.	Catch: Se puede ver la cesta atrapando el trombo	Phenox: Se observa el cepillo en pleno proceso de trombectomía.	Alligator: Se pueden apreciar los 4 dientes que abrazan el trombo y lo extraen.

► Dispositivos de segunda generación

Estos dispositivos son los que se utilizaron en la mayoría de los pacientes de nuestro estudio y podríamos dividirlos de esta manera propuesta por el autor de la tesis:

- Angioplastia

Usada en cardiología desde 1960s para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, consiste en la colocación percutánea de un balón en la zona de oclusión y un inflado posterior para intentar aplastar el trombo contra las paredes y liberar la circulación. Difícil de aplicar en neurointervencionismo por el tamaño de los balones, su complicada navegación por las arterias cerebrales y la anatomía de éstas.

Las mayores complicaciones de la angioplastia son la ruptura y la disección del vaso por la dificultad de calcular el tamaño del vaso antes de proceder al hinchado del balón. Además la causa de la oclusión no se elimina pudiendo producirse una migración de fragmentos del trombo hacia ramas distales.

- Angioplastia con prótesis endovascular:

La primera prótesis endovascular se desarrolló en 1980. Estos sistemas (montados sobre balón) tenían una difícil navegación por lo que no fueron muy usados en la circulación cerebral.

Con el desarrollo de los materiales con memoria de forma comenzó la producción de stents autoexpandibles más adecuados para la circulación cerebral, por su gran capacidad de adaptación a las curvas de los vasos sin gran riesgo de rotura o disección.

Con esta técnica se obtiene una recanalización del 79% de los casos de ictus agudo (67), aunque sus principales complicaciones son: la fragmentación del trombo con migración hacia otras ramas y la necesidad de tratamiento antiagregante tras la colocación del dispositivo, con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado intracraneal.

- Estent-Recuperadores

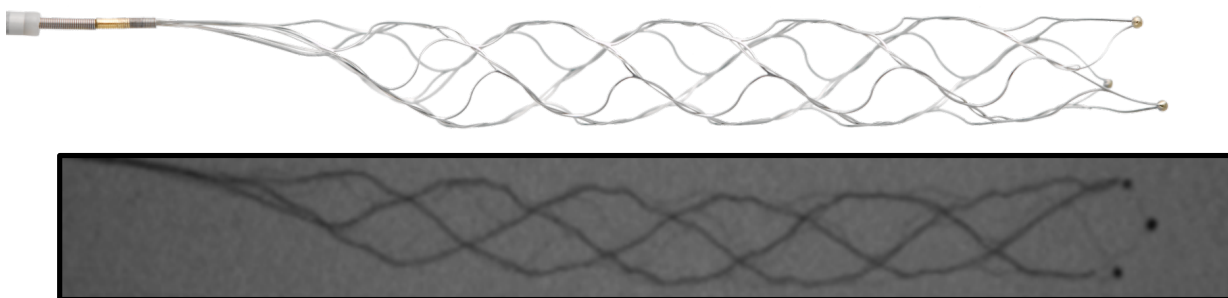
El uso de stents ha sido controvertido a lo largo de la historia del ictus, ya que obtenían unas buenas tasas de apertura de vaso pero la obligación de utilizar antiagregantes tras la colocación de la prótesis endovascular producía un aumento de las complicaciones hemorrágicas y una mayor dificultad en su manejo. Con la llegada de las prótesis endovasculares de celda cerrada se hizo posible re-envainar la prótesis endovascular permitiendo un by-pass temporal y una trombectomía al mismo tiempo. Estos sistemas presentaban dos riesgos: la posibilidad de que se liberara la prótesis endovascular de forma espontánea y los posibles embolismos distales al re-envainar la prótesis endovascular en el microcatéter, para lo que se desarrolló la protección proximal realizada obstruyendo el flujo con un balón en la carótida.

• TREVO

Es el primer estent-recuperador lanzado en Europa en octubre de 2010. Está formado por una prótesis endovascular montada en la parte final de una microguía. Su característica principal es la existencia de una punta de guía distal. Se puede utilizar con un catéter con una luz de 0.21 o mayor. También se puede recuperar con un catéter de acceso distal (DAC) de 0.044 o de 0.057.

El último diseño de este dispositivo (Trevo Provue) es radio-opaco lo que permite verlo cuando se despliega con una dosis baja de fluoroscopia. Además la microguía distal se ha eliminado intentando imitar el dispositivo Solitaire.

Figura 10. Imágenes del Trevo XP Provue.

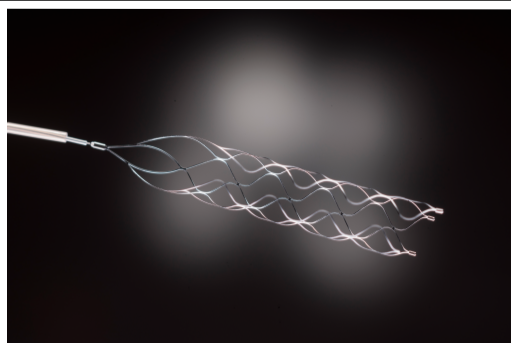


En la imagen superior se puede ver el diseño del Trevo XP Provue y en la imagen inferior la visión por fluoroscopia.

• SOLITAIRE

Es un estent-recuperador sin la guía distal. Se comparó con el Merci en el estudio SWIFT (68) obteniendo el Solitaire unas mejores tasas de recanalización. Otros estudios han demostrado una tasa de apertura (TICI 2b o 3) del 90%, con un buen resultado clínico (mRS 0-2 a los 90 días) del 45 % y una tasa de hemorragia sintomática del 10% (69). Resultados que se han confirmado en estudios posteriores como el de Roth et al (70) con una tasa de apertura del 90%, un buen resultado clínico del 50% y una tasa de hemorragias sintomáticas del 10%. O los resultados del estudio STAR con una tasa de recanalización del 80% y un buen resultado clínico en el 57,9% (71).

Figura 11. Dispositivo Solitaire



El dispositivo de 4 mm se puede introducir por un microcatéter de 0.021 mientras que el de 6 mm entra por uno de 0.027 mm. Dávalos et al. gracias a su estudio realizado en España demuestran su eficacia y seguridad en un medio similar al nuestro. En este estudio también se concluye que si se asocia fibrinólisis intravenosa antes del procedimiento mejora el resultado clínico (72).

Una de las desventajas de este tipo de dispositivos es que producen hemorragias subaracnoideas asintomáticas debidas a pequeñas roturas de vasos secundarias al estrés mecánico que se produce al envainar la prótesis endovascular (73).

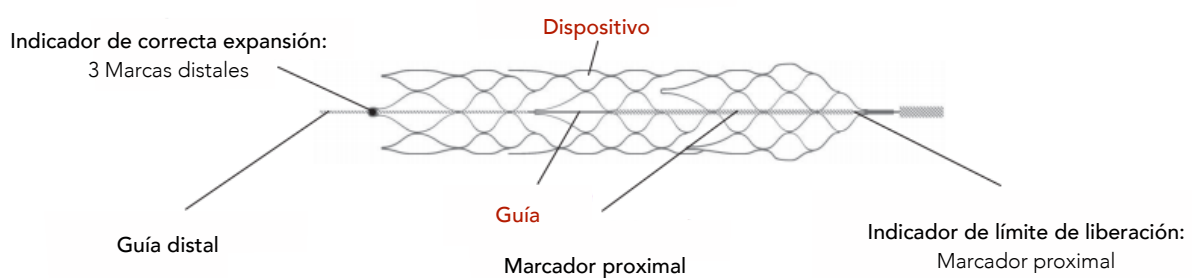
- Otros “estent-recuperadores”

La industria está potenciando la creación de dispositivos de trombectomía mecánica que permiten la creación de By-pass intraarteriales cuando se abren y también consiguen extraer el trombo.

De esta manera podríamos hablar de:

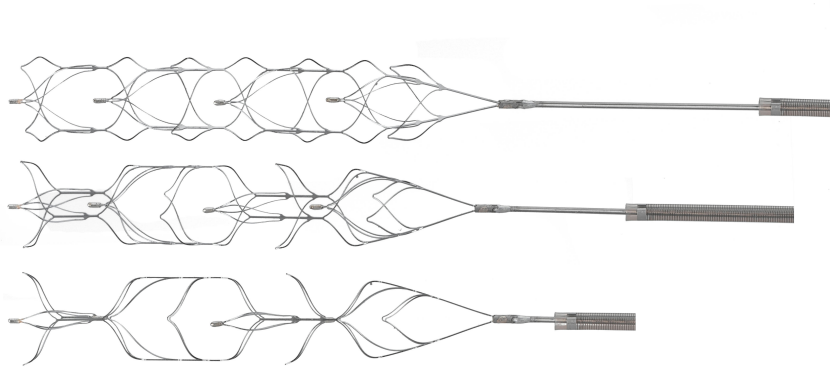
- Aperio (Acandis, Pforzheim, Alemania): un Dispositivo con varios marcadores radioopacos que facilitan su manejo (Fig 10). Ha demostrado una eficacia similar al Solitaire con estudios en modelos artificiales (74).

Figura 12 - Dispositivo Aperio



- Penumbra Separator 3D (Penumbra Neuro, Sydney, Australia): con un diseño alternativo, bastante distinto a las prótesis endovasculares tradicionales como se puede observar en la figura. También está en estudio. Su principal utilidad es asociarse al sistema de aspiración de la misma marca con la técnica de ADAPT (Aspiración directa como primera opción).

Figura 13. Diversos diseños del dispositivo Separator 3D de penumbra.



• Trombectomía quirúrgica

Consiste en la extracción del trombo a través de un abordaje quirúrgico con apertura del vaso.

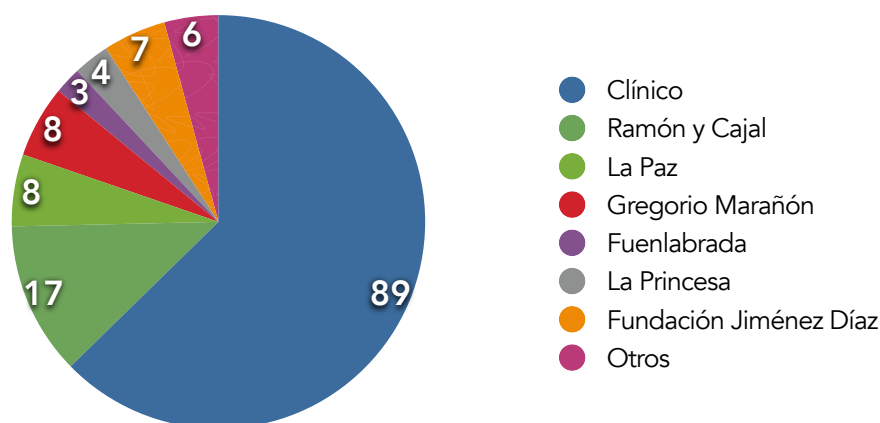
La primera trombectomía quirúrgica la describió K. Welch en EE.UU en el año 1956 . En este artículo comentaba dos pacientes, curiosamente el primero que presentó una mejoría importante se realizó más allá de 3 semanas del inicio de la clínica neurológica, mientras que el segundo que se intervino antes de las 24 horas no presentó mejoría debido a una reoclusión (75).

Esta técnica se mejoró gracias al uso del microscopio en 1960 por parte de P. Donaghy etl al (84). Realizándose posteriormente varios estudios, el más reciente informa de un beneficio en los pacientes en los que se realiza esta técnica antes de 24 horas desde el inicio de la clínica (76,77). Sakai et al. publicó una serie de 26 casos en la que 14 fueron intervenidos quirúrgicamente para extraer el trombo (76).

A pesar de los resultados esta técnica está condenada a un grupo marginal de pacientes en los que no se haya realizado fibrinólisis intravenosa, y en los que la trombectomía mecánica no fuera eficaz.

Revisión bibliográfica sobre el tratamiento invasivo

Figura 14 - Hospitales de Referencia



Se han publicado muchos estudios que han promovido la discusión acerca de la utilidad de esta técnica. Con este motivo se ha incluido una crítica a estos estudios en el presente trabajo.

Los ensayos clínicos incluidos en esta tesis para comparar los resultados han sido seleccionados de manera aleatoria por su importancia en el desarrollo de cada uno de los dispositivos, suele coincidir que son los de mayor tamaño, aunque no siempre es así.

Hay que tener en cuenta que el orden cronológico de los estudios es importante, ya que permite entender las distintas actitudes que se tomaron en cada caso.

- Fibrinolítico intra-arterial

El estudio PROACT II es el único estudio en el que se comparó una terapia intra-arterial frente a placebo en pacientes que acudieron al servicio de urgencias, sin necesidad de valorar el tratamiento intravenoso. Esto se debe a que se publicó en 1999 con datos recogidos desde 1996 hasta 1998. El primer estudio que afirmó la utilidad del tratamiento intravenoso fue el NINDS en 1995, por tanto estaba recién publicado cuando se comenzó con este estudio que actualmente no sería autorizado por el uso del placebo. Además conviene comentar que la única actuación intervencionista en el PROACT II fue la colocación de un catéter en la arteria ocluida para administrar el tratamiento fibrinolítico, sin permitir ninguna actuación mecánica.

- IMS (International Management of Stroke)

Una de las principales series de estudios que abordan esta patología son los realizados por el grupo de estudios denominado IMS (Interventional Management of Stroke). Por ahora se han publicado tres estudios de este grupo:

- **IMS-I (78):** Estudiaba la utilidad y seguridad de un abordaje combinado, en pacientes que cumplieran criterios de tratamiento intravenoso. En estos pacientes se administró una dosis reducida de fármaco intravenoso (0,6 mg/kg de peso) durante 30 minutos que se siguió de un procedimiento intervencionista diagnóstica y si se encontraba trombo se administraron 2 mg de fibrinolítico intra-arterial en forma de bolo y hasta 22 mg en perfusión a lo largo de 2 horas o hasta TICI 3. No es comparable a nuestro estudio ya que todos los pacientes cumplían criterios de tratamiento intravenoso y se les realizó la arteriografía independientemente.
- **IMS-II (79):** Analizó a 81 pacientes que cumplían los mismos criterios que el IMS-I y siguiendo el mismo protocolo. Además se añadió la posibilidad de utilizar un microcatéter emisor de ultrasonidos para intentar favorecer la lisis del trombo. Por tanto como el primer estudio queda excluido de nuestro análisis.
- **IMS-III (55):** El primer estudio de esta serie que empleó dos ramas de tratamiento para intentar demostrar diferencias. Se tuvo que detener de manera precoz porque en un análisis intermedio no se observaron diferencias entre las dos ramas de tratamiento. Este estudio tampoco sería comparable con nuestra población ya que todos los pacientes cumplían criterios de tratamiento intravenoso mientras que en nuestro caso sólo la mitad recibieron este tratamiento.

Además de por las diferencias observadas en los criterios de inclusión habría que comentar que en nuestro caso en todos los pacientes se obtuvo una prueba de imagen que demostró una oclusión de gran vaso para ser admitidos a la sala de neuroradiología mientras que en el caso del IMS los pacientes eran seleccionados en base a la puntuación en la escala NIHSS.

- Extractores de primera generación

Los dos estudios que evalúan la utilidad de estos extractores de primera generación (Merci y Multi-Merci) fueron publicados en 2005 y 2008 respectivamente. En el estudio MERCI conviene destacar que entre los criterios de exclusión se incluían los criterios de

los estudios anteriores más un criterio novedoso como es la estenosis de más del 50% del vaso proximal al vaso ocluido (lesión en tándem).

En el estudio Merci la tasa de recanalización no fue lo óptima que se esperaba, probablemente secundario al diseño del dispositivo y además surgió una nueva complicación que casi no existía en estudios previos, la hemorragia subaracnoidea secundaria a las micro-roturas vasculares por el rozamiento del dispositivo con la pared arterial. Las tasas de hemorragia de este estudio eran claramente superiores a las de las ramas de placebo de otros estudios aunque no eran mucho mayores que cualquier otra opción terapéutica.

El estudio Multi-Merci en cambio presentó unas mejores tasas de recanalización

Uno de los datos negativos de estos estudios fueron las tasas de mortalidad, probablemente secundarias a la naturaleza de la enfermedad (oclusiones de gran vaso) y a su mayor gravedad que en estudios previos.

- Aspiración

La aspiración del trombo es otros de los mecanismos para extraer un trombo. Para resumir esta técnica se utilizó el estudio Penumbra que demostraba la utilidad de esta técnica.

Conviene recordar el pequeño tamaño de la muestra (24 pacientes) y que en 3 pacientes en los que no se consiguió acceder al vaso distal fueron eliminados de los análisis, lo que supone eliminar a los 3 pacientes de acceso vascular difícil en los que la recanalización es más complicada, por tanto los resultados de 100% de recanalización no son reales ya que no se podría aplicar en todos los pacientes.

- Prótesis endovasculares como tratamiento

La siguiente fase en el tratamiento del ictus fue intentar emular a los cardiólogos colocando prótesis endovasculares intracraneales para solucionar las obstrucciones. Técnica que se aplicó en el estudio SARIS obteniendo unas muy buenas tasas de recanalización del 100% (TIMI 2 o 3), aunque con unos trombos muy seleccionados por su tamaño y localización.

La principal desventaja es el tratamiento antiagregante que se debe asociar, aunque en este estudio la tasa de hemorragia y de hemorragia sintomática no fue todo lo elevada que se puede pensar, por lo que deben existir otras variables que modifiquen este riesgo de sangrado.

Los buenos resultados clínicos que se ven en este estudio no son estrictamente comparables a los del resto de estudios ya que suponen un 60% de $mRS \leq 3$ o un 45% de $mRS \leq 1$, por tanto no serían comparables al resto de los estudios (valoran un $mRS \leq 2$), aunque podemos imaginar que el resultado final estará en torno al 50%.

- Dispositivos de segunda generación ("stent-recuperadores")

Todos los estudios expuestos en esta tesis para valoración de estos dispositivos son similares en cuanto a los criterios de inclusión y de exclusión y los podríamos dividir en dos, los que comparan con el dispositivo Merci (SWIFT y TREVO2) y los que sólo tienen una rama de tratamiento (STAR).

Estos dispositivos obtienen una clara mejoría en las tasas de recanalización que mejora ligeramente los resultados clínicos a los 90 días.

- Otros estudios

La revista New England Journal of Medicine ha publicado en enero de 2013 dos ensayos clínicos controvertidos que pasaremos a comentar en el siguiente apartado uno por uno, basándonos en la crítica a estos ensayos realizada por un equipo de especialistas en patología vascular (80).

Nos ha parecido importante realizar esta crítica dada la gran repercusión de estos estudios a la hora de recomendar o no el tratamiento intra-arterial.

La primera crítica que se puede realizar al conjunto de estos tres estudios en comparación con el nuestro es la distinta población a la que se orientan, ya que la aleatorización de estos tres estudios se produce independientemente del resultado del tratamiento intravenoso, mientras que nuestros pacientes fueron seleccionados una vez que este tratamiento fracasó o se confirmó alguna contraindicación para aplicarlo.

- IMS-III(121)

Es un estudio fase III, randomizado y doble ciego. En este estudio se compararon dos opciones terapéuticas en pacientes con un ictus agudo de menos de 3 horas de evolución. El tratamiento intravenoso exclusivamente y asociado a tratamiento intra-arterial. Se seleccionaron 656 pacientes (434 en la rama de tratamiento combinado y 222 en la rama de tratamiento intravenoso exclusivo). El estudio se detuvo antes de tiempo porque en un análisis intermedio planificado previamente no se cumplieron las condiciones para seguir con el estudio ya que no se observaron diferencias suficientes.

La selección de pacientes para ser incluidos en el estudio al inicio se realizó basándose en la puntuación en la escala NIHSS (>10 puntos para ser incluidos). Cuando se llevaban aleatorizados 284 pacientes se introdujo en angioTC como método de selección si el NIHSS era de 8 o 9.

La randomización se realizó a los 40 minutos de tratamiento intravenoso, decidiendo en ese momento si se terminaba el tratamiento intravenoso o se realizaba la arteriografía. Si en la arteriografía no se observaban oclusiones se detenía el procedimiento y si se observaba alguna se trataba siempre que el procedimiento comenzara antes de las 5 horas de evolución y terminara antes de las 7 horas. A las 24 horas se realizaba un estudio de TC y de angioTC para medir la transformación hemorrágica y la recanalización.

En los resultados se concluye que la rama arterial no es superior al tratamiento intravenoso exclusivo, a pesar de tener unas mejores tasas de recanalización.

Otra conclusión importante de este estudio dice que cuanto mayor es el retraso para el tratamiento intravenoso menos útil es la recanalización a la hora de mejorar el pronóstico clínico, de tal manera que cada 30 minutos disminuye un 10% las probabilidades de encontrar un resultado bueno a los 90 días.

Habría que criticar a este artículo como dicen Nogueira et al. (80) la exclusión de todos los pacientes no candidatos a terapia intravenosa (contraindicación o exceso de tiempo), además hay que tener en cuenta que el 23% de los pacientes de la rama arterial no recibieron tratamiento intra-arterial por no identificarse una obstrucción y que casi el 42,4% de los pacientes del estudio presentaban un ASPECTS \leq 7. Por tanto de la rama

intra-arterial a pesar de contar inicialmente con 434 pacientes en sólo 99 se observó un vaso ocluido y un ASPECTS>7, que son las indicaciones más comunes de tratamiento intra-arterial.

Además conviene comentar que las recanalizaciones obtenidas no fueron óptimas (TICI2b-3 del 38% en la carótida interna, del 44% en la ACM-M1) debido a que las técnicas utilizadas están obsoletas en la actualidad, donde se consiguen recanalizaciones del 70-80%.

• SYNTHESIS (81)

El estudio SYNTHESIS tiene gran importancia porque compara de manera aleatorizada la terapia endovenosa frente a la intra-arterial en pacientes con un ICTUS de menos de 4,5 horas de evolución.

Se aleatorizaron 362 pacientes en dos grupos, endovascular (181) e intravenoso (181).

La variable principal de evaluación fue la exploración clínica medida con la escala de Rankin modificada, considerando óptimo un resultado de 0 o 1.

De todos los pacientes del grupo intra-arterial en 15 no se realizó el procedimiento y en 1 se detuvo por rotura de la máquina. En los 165 restantes se empleó t-PA intra-arterial en 109 y asociado a algún dispositivo en 56 (18 Solitaire, 5 Trevo, 5 Merci y 9 Penumbra, los otros 19 no se especifica).

En los resultados no se observaron diferencias entre ambos tratamientos, siendo mejor el resultado de los pacientes del grupo intravenoso.

Habría que destacar que en este estudio la mediana de tiempo para el tratamiento intravenoso fue de 165 minutos mientras que para el tratamiento intra-arterial fue de 225 minutos, siendo esta diferencia significativa ($p<0,001$) y que el estudio se diseñó con una potencia para demostrar diferencias del 15% a favor del tratamiento intra-arterial.

Sobre las distintas terapias intra-arteriales resaltar que se utilizaron en su mayoría las más antiguas, utilizándose dispositivos de última generación en 23 pacientes (18 Solitaire y 5 Trevo, un total de un 12%), por tanto nos encontramos ante un problema similar al estudio previo.

También conviene destacar como menciona Noguerias que el 36% de los pacientes tenían un NIHSS menor a 10, sabiendo que en el PROACT-II se demostró que los pacientes con NIHSS entre 4 y 10 no se beneficiaban de tratamiento intra-arterial (80).

Podríamos concluir que en estos dos últimos estudios no se demostró la superioridad del tratamiento intra-arterial, aunque este obtuvo unos beneficios similares a la terapia endovenosa. Recordar que ambos estudios sólo son útiles en los pacientes candidatos a terapia intravenosa y que dejan fuera a los pacientes con la terapia endovenosa contraindicada o que se presentan más allá de las 4,5 horas. Por tanto se debería estudiar estos dos grupos de población.

Además es necesario recordar que mientras que la terapia endovenosa no se ha modificado de manera importante en los últimos años la terapia intra-arterial ha evolucionado de manera exponencial, sobretodo en cuanto a las tasas de recanalización.

II. Necesidad y justificación

Según el informe realizado por el Ministerio de Sanidad, las enfermedades cerebrovasculares suponen la tercera causa de muerte en España, produciendo 30161 muertes en 2010 (un 7,9% del total de defunciones), siendo más frecuentes en mayores de 65 años (82).

Desde la publicación en el año 1995 de la primera estrategia terapéutica para el tratamiento del ictus han sido muchos los artículos y revisiones que han tratado este tema. En general, las diversas estrategias terapéuticas van dirigidas a la recanalización. Se ha demostrado que la recanalización favorece un mejor resultado clínico a los 3 meses. Hasta el momento el único tratamiento eficaz demostrado es la fibrinólisis intravenosa, que permite disolver el trombo de manera no invasiva a través de una vía venosa periférica.

Sin embargo, los fibrinolíticos intravenosos no son 100% eficaces consiguiendo distintas tasas de recanalización que son menores cuanto mayor es el tamaño del vaso, desde el 25% de eficacia en la carótida terminal y la ACM M1 hasta el 72% de eficacia en las oclusiones distales.

Por este motivo se comenzó a intentar recanalizar las arterias cerebrales desde un abordaje percutáneo con el objetivo de mejorar esas tasas de recanalización.

La primera de las medidas que se empleó fue la fibrinólisis intra-arterial con resultados no superiores a la intravenosa. Después se continuó con el desarrollo de dispositivos extractores de trombo, que mejoraron las tasas de recanalización, llegando a recanalizar hasta el 90-95% de los casos.

No hay en el momento en que escribo esta tesis ningún artículo que compare los dispositivos extractores de trombo de segunda generación con la fibrinólisis intravenosa ni que demuestre que son más eficaces, por tanto este tratamiento no se le ofrece a todos los pacientes sino sólo en aquellos en los que la terapia endovenosa no ha sido eficaz o está contraindicada.

La sección de neurorradiología intervencionista del hospital Clínico San Carlos (Dr. López-Ibor y Dr. Gil) fue la primera en la Comunidad de Madrid en ofrecer el tratamiento endovascular para pacientes con ictus 24 horas al día, 7 días por semana, utilizando principalmente la trombectomía mecánica.

En nuestro estudio analizaremos la experiencia y los resultados obtenidos.

III. Hipótesis

La hipótesis general establecida en este trabajo es que los procedimientos endovasculares, principalmente la trombectomía mecánica, es una técnica segura y eficaz para el tratamiento del ictus de origen isquémico. Hemos subdividido la hipótesis:

Hipótesis 1:

La trombectomía mecánica es una técnica eficaz para recanalizar un vaso ocluido en un paciente con un ictus isquémico.

Hipótesis 2:

La trombectomía mecánica es una técnica de revascularización segura en el tratamiento del ictus isquémico

Hipótesis 3:

El uso de los dispositivos de segunda generación mejora los resultados de recanalización del resto de las técnicas.

Objetivos

Objetivos

Objetivo General

Valorar la eficacia técnica y seguridad de la trombectomía mecánica en el tratamiento del ictus isquémico agudo.

Objetivos específicos

1. Valorar la eficacia de la técnica en la recanalización de las obstrucciones del territorio anterior.
2. Valorar la eficacia de la técnica en la recanalización de las obstrucciones del territorio posterior.
3. Valorar la seguridad de la técnica.
4. Valorar la utilidad de los diferentes dispositivos endovasculares utilizados.
5. Estudiar si influye en el resultado final la localización del infarto, valorando la afectación del territorio profundo y de la ínsula.
6. Valorar la influencia que tienen las características del trombo en el resultado del procedimiento y en el pronóstico.
7. Analizar la relación existente entre el retraso en el inicio del procedimiento intervencionista y el resultado final
8. Estudiar la influencia de la localización del trombo en el resultado final.

Las conclusiones de este trabajo se derivaron finalmente de este objetivo general y de sus objetivos específicos.

Material y métodos

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó una serie de casos analizando retrospectivamente todos los pacientes con ictus isquémico por obstrucción de gran vaso que se sometieron a procedimientos endovasculares realizados por la unidad de Neurorradiología intervencionista, servicio de Radiodiagnóstico, del hospital Clínico San Carlos desde diciembre de 2008 hasta abril de 2013.

Los datos han sido adquiridos y analizados simultáneamente por al menos dos investigadores (MMG y LSM o CGV o CGE). Las discrepancias en el análisis se han resuelto por un consenso entre ambos.

Elección de los pacientes

Se han incluido en el estudio todos los pacientes que acudieron a nuestro hospital dentro del protocolo de Código Ictus a los que se les realizó un procedimiento intervencionista endovascular, desde diciembre de 2008 hasta abril de 2013. Se atendieron un total de 142 pacientes en el hospital clínico San Carlos.

De los 142 pacientes, 35 presentaron una afectación del territorio vertebrobasilar o posterior y 107 del territorio carotídeo, 38 del lado derecho y 69 con afectación del lado izquierdo.

La edad mediana de los pacientes fue de 64 años, con una media de 62,06 (Desviación típica de 14,9) y un rango desde los 24 años hasta los 88 años.

La distribución por sexos fue de 65 mujeres (46%) y 77 hombres (54%).

El origen de los pacientes es diverso ya que durante los primeros años del estudio (desde 2008 hasta 2011) el hospital Clínico San Carlos fue centro de referencia para todos los pacientes con un ictus que requirieron un tratamiento intraarterial. De los 142 pacientes

incluidos 89 (62,7%) procedían del hospital clínico San Carlos y los 53 restantes (37,3%) procedían de otros centros, como muestra la figura 12.

► **Circulación anterior**

En el periodo de tiempo del estudio se realizaron procedimientos intervencionistas en 107 pacientes con una obstrucción de un vaso de la circulación anterior.

La edad media de este grupo de pacientes fue de 62,8 años con una mediana de 67 (rango intercuartílico 52-74), siendo la edad mínima de 24 años y la máxima de 88 años.

En cuanto al sexo de los pacientes el 51,4% fueron varones y el 48,6% mujeres.

Del total de pacientes, 65 (60,7%) pertenecían al área sanitaria del Hospital Clínico, los restantes 42 (40%) fueron derivados desde sus hospitales de referencia: 9 del Ramón y Cajal, 8 del Gregorio Marañón, 6 de la Fundación Jiménez Díaz, 7 del Hospital de la Paz, 4 del Hospital de La Princesa y 8 de otros centros.

100 pacientes se presentaron con una sintomatología de TACI ("Total Anterior Circulation Infarct"), 6 presentaban una clínica de infarto parcial o PACI ("Parcial Anterior Circulation Infarct") y 1 paciente una clínica de infarto lacunar o LACI ("Lacunar Infarct").

La gravedad de la presentación clínica se midió con la escala de NIHSS. De los 107 pacientes 4 estaban intubados y la exploración fue imposible. La mediana de puntuación en la escala NIHSS de los 103 pacientes restantes fue de 19 con un rango intercuartílico de 15 a 22. La valoración de la gravedad clínica depende mucho del lado afectado ya que los infartos en el hemisferio izquierdo tienen una puntuación mayor debido a la localización de las áreas del lenguaje. Por tanto es importante conocer que en nuestra distribución había 38 obstrucciones derechas (35,5%) con un NIHSS mediano de 15 y 69 obstrucciones izquierdas (64,5%) con un NIHSS mediano de 21. Debemos recordar que los centros de control del lenguaje se localizan en el hemisferio izquierdo. En la escala de NIHSS se le confieren 6 puntos de manera directa a la afasia completa (3 por lenguaje y 3 por disartria), a parte de complicar la valoración del resto de la exploración sobretudo las exploraciones que requieren seguir una orden. En nuestro caso la diferencia en la

gravedad secundaria a la afectación de un lado o de otro del cerebro es de 6 puntos (mediana del lado derecho de 15 y del lado izquierdo de 21), por tanto es consistente con esa diferencia debida a la localización de los centros del habla.

► **Circulación posterior**

En el periodo comprendido por el estudio se realizaron procedimientos intervencionistas en 35 pacientes con oclusiones de vasos de la circulación posterior. De todos estos pacientes 24 procedían del Hospital Clínico San Carlos (68,6%), 8 del Ramón y Cajal (22,9%) y 3 de otros centros (8,7%).

La mediana de edad de estos pacientes fue de 62 años (rango intercuartílico de 50-73) con una edad mínima de 27 años y una edad máxima de 86 años. El 60% de los pacientes eran varones (21 casos) y el 40% mujeres (14 casos).

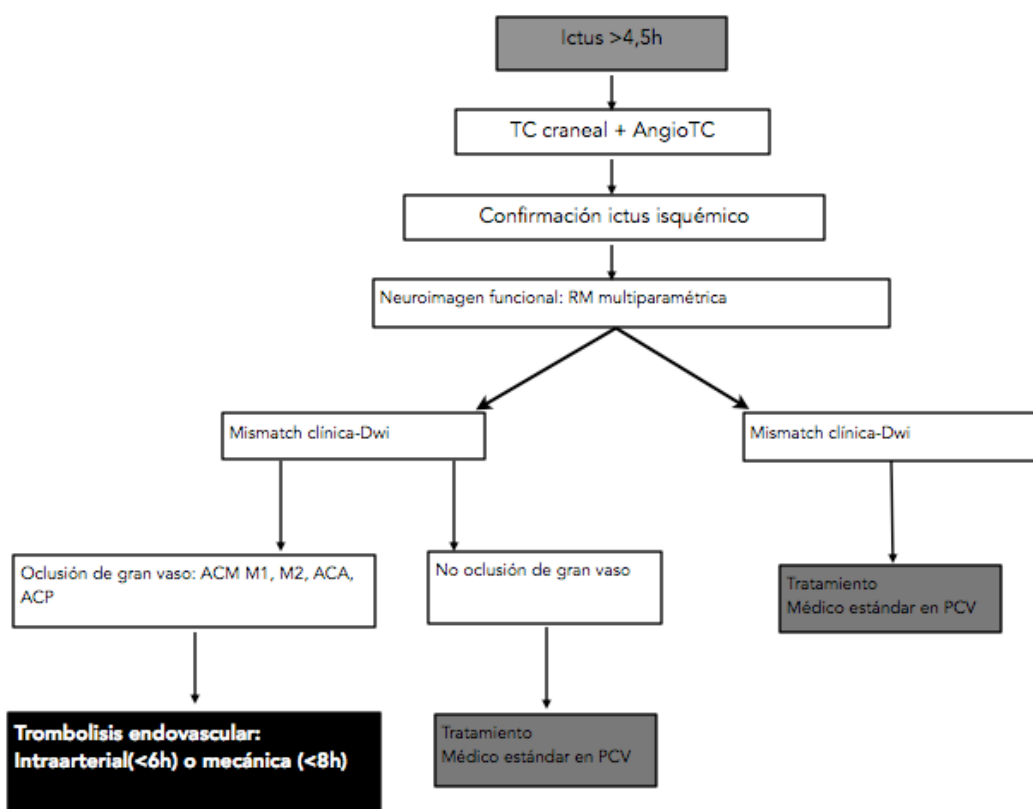
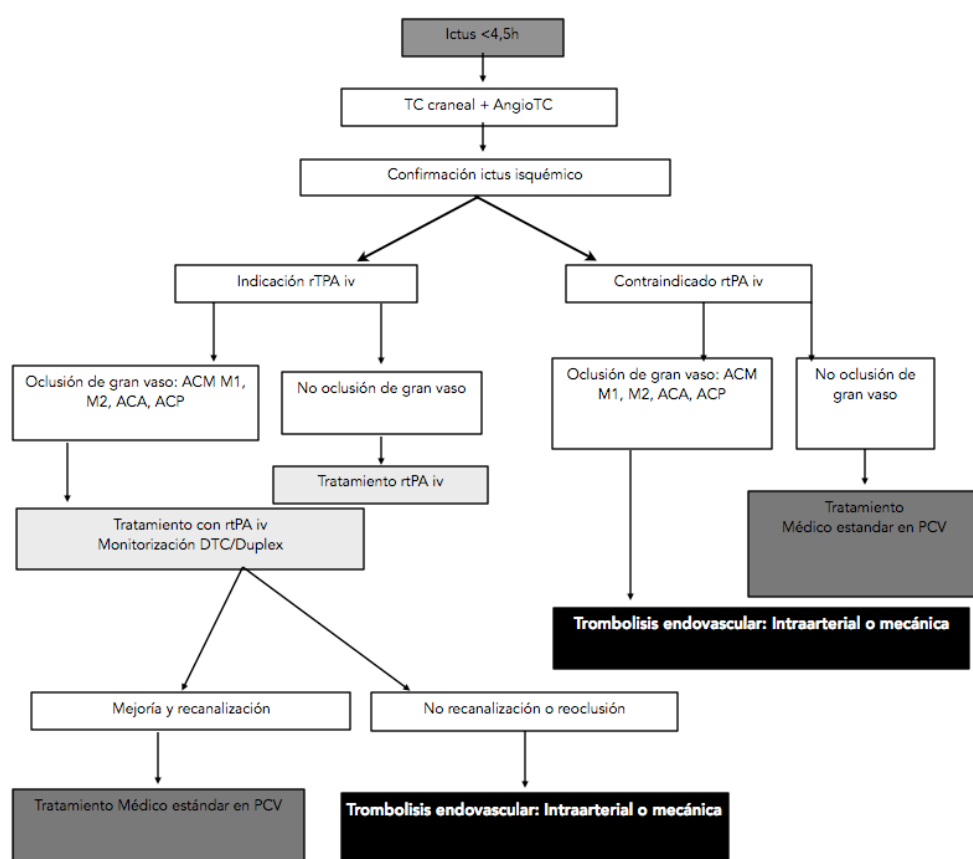
La evaluación clínica de los pacientes se realizó con la escala NIHSS. En este caso 10 pacientes estaban intubados en el momento de ingreso en el hospital debido a la gravedad de la patología por lo que no se pudo evaluar su situación clínica. En los otros 25 pacientes a los que sí se les pudo explorar, la mediana de NIHSS fue de 15 (rango intercuartílico de 8-29). La semiología fue descrita como POCl (Infarto completo de circulación posterior) en 34 pacientes y como LACl (infarto lacunar) en 1 paciente.

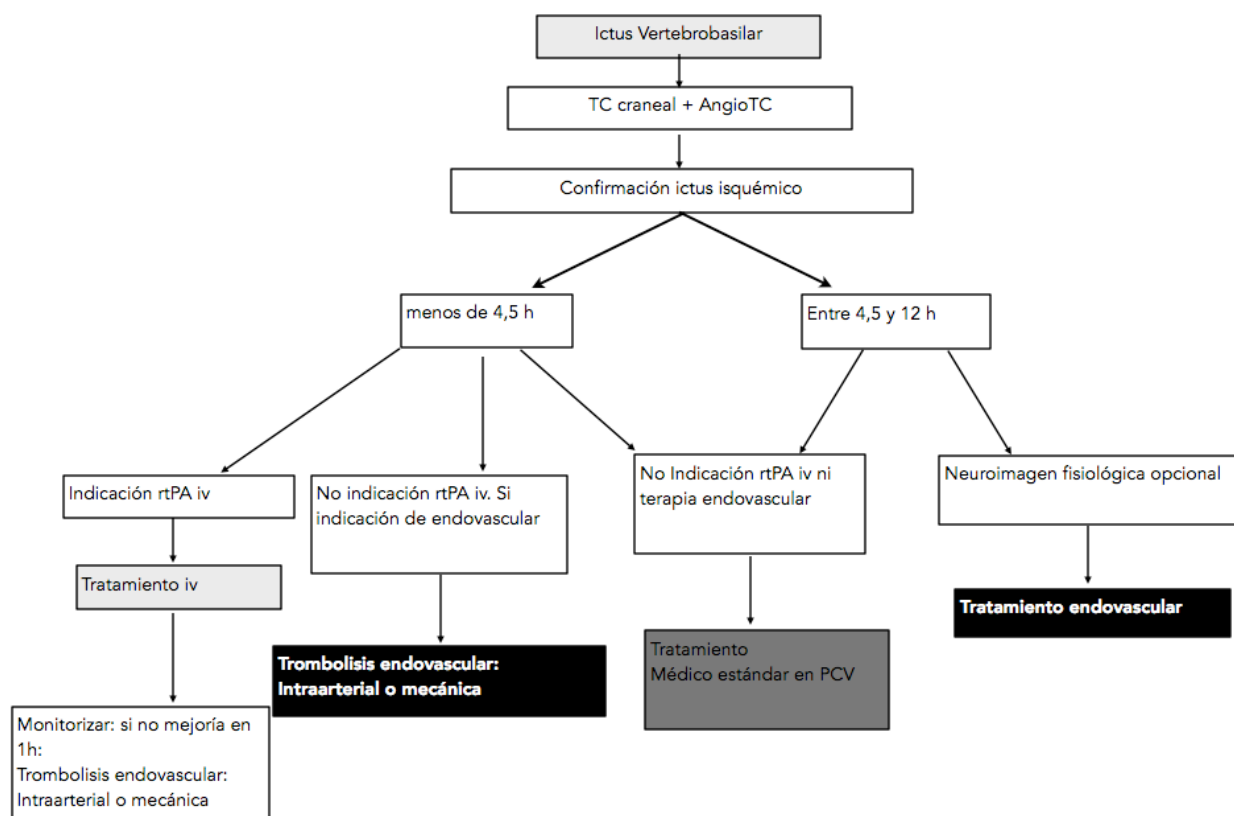
El vaso ocluido demostrado por técnicas de imagen fue la arteria basilar en 31 pacientes (88,6%) y otros vasos de la circulación posterior en 4 pacientes.

Protocolo seguido para el tratamiento de los pacientes

En el hospital Clínico San Carlos el protocolo está presentado en la guía clínica para el manejo del ictus. Podríamos resumirlo en los siguientes algoritmos:

Circulación anterior:





Evaluación clínica de los pacientes

Las variables clínicas utilizadas se pueden dividir en dos grupos, las que se utilizaron para evaluar la gravedad de los pacientes en el momento de presentación del ictus y las que permiten evaluar el seguimiento de los pacientes. Antes del procedimiento se valora la gravedad del cuadro en el momento del ingreso utilizando la escala NIHSS, aceptada mundialmente para este cometido (83). La exploración fue realizada por los residentes del servicio de neurología en el momento de ingreso del paciente. Esta escala valora 11 ítems, el mayor problema de esta escala es que concede 6 puntos de manera directa por la afasia, por tanto los pacientes con una oclusión izquierda tienen mayor puntuación que los pacientes con una oclusión derecha por la mayor frecuencia de una dominancia izquierda de las áreas del lenguaje, en cualquier caso es la escala empleada por la inmensa mayoría de los estudios clínicos y por tanto la más comparable. (Ver anexo 2)

La valoración de la evolución clínica se realiza utilizando la escala de Rankin modificada (84) medida a los 90 días del episodio por parte de la sección de patología cerebrovascular del servicio de neurología del hospital clínico San Carlos (85). Esta escala valora de manera muy sencilla la independencia del paciente a los 3 meses del episodio agudo. Se puntúa de la siguiente manera:

Tabla 5 - Escala modificada de Rankin

0	Asintomático
1	Sin incapacidad significativa. Realiza actividades laborales y sociales
2	Discapacidad leve. Incapaz de realizar todas las actividades previas, pero atiende sus asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada. Camina sin ayuda de otra persona. Precisa ayuda para algunas tareas.
4	Discapacidad moderadamente grave. Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades. Precisa ayuda para caminar y para actividades básicas.
5	Discapacidad grave: encamado, incontinente. Atención constante
6	Éxito

Todas estas variables fueron recogidas de la historia clínica del paciente y las dudas fueron resueltas por la revisión de los datos por parte de CGE (neurólogo especialista en patología cerebrovascular del Hospital Clínico San Carlos).

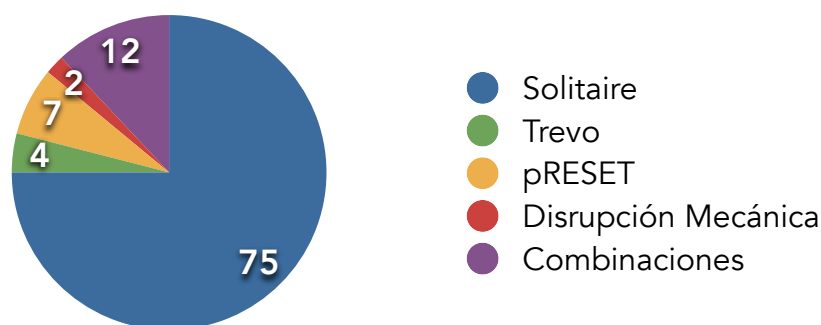
Evaluación radiológica

Para el estudio de los pacientes se realizaron distintas técnicas de imagen con las siguientes características generales.

► TC sin contraste:

Se realizó un TC sin contraste secuencial en el plano axial. Obtener las imágenes con técnica secuencial permite una mejor valoración de la diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca ya que tiene una mejor resolución de contraste.

Figura 24- Dispositivos utilizados en circulación anterior



Durante el periodo incluido en el estudio se utilizaron dos equipos de TC en el servicio de urgencias con las siguientes características para la adquisición del TC sin contraste:

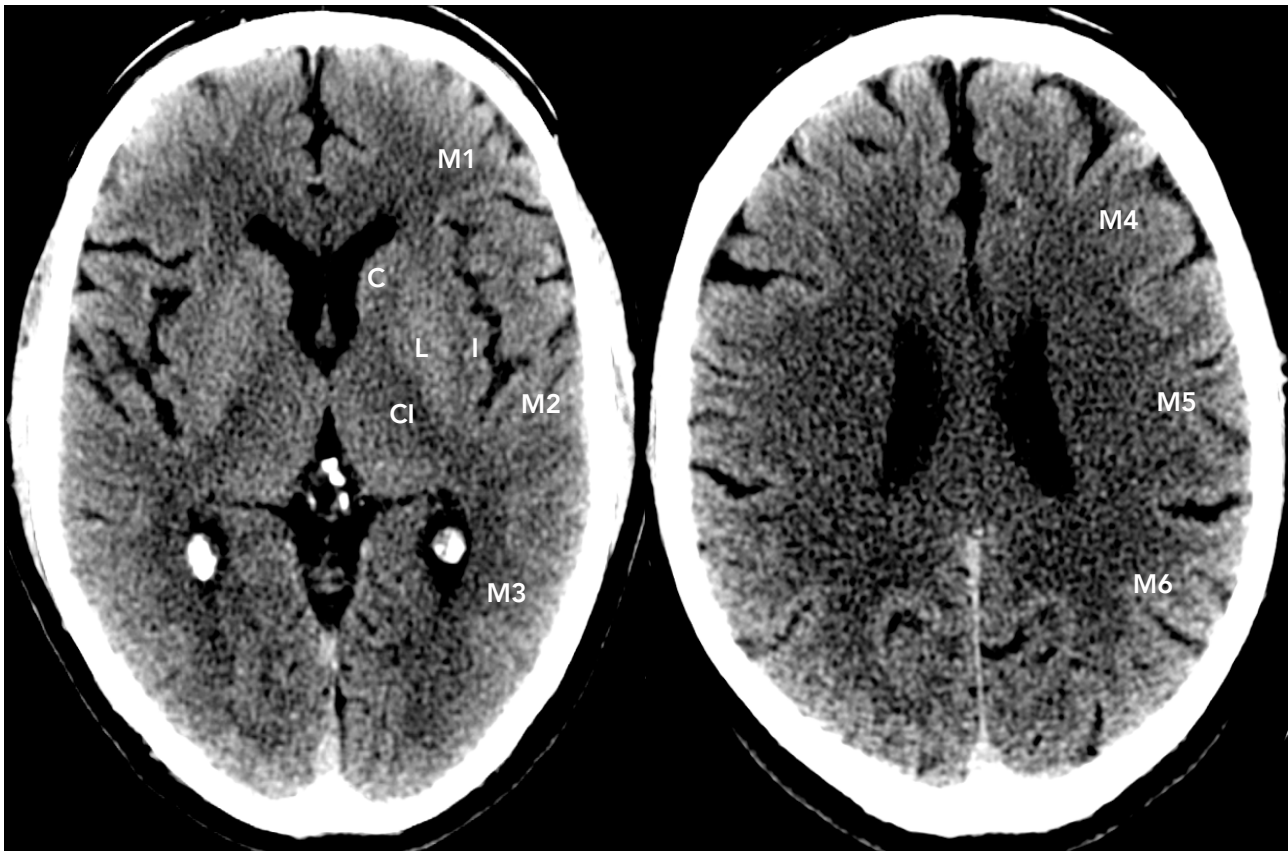
- Equipo CT Highspeed QXI de General Electric: Adquisición secuencial en el plano axial con un espesor de 5 mm en fosa anterior y de 7,5 mm en fosa posterior, con cortes contiguos, una potencia de 120kV y un control automático de exposición con umbrales entre 100 y 400 mA.
- Equipo CT Optima 660 de General Electric: Equipo de 64 filas de detectores que realizó una adquisición secuencial en el plano axial con un grosor de 2,5 mm y 5 mm de espesor en fosa anterior y posterior, respectivamente, con un espacio entre cortes de 0. El campo de visión fue de 25 cm y se aplicó un filtro de reconstrucción "soft".

Para la valoración de las imágenes se seleccionó una ventana estrecha y un nivel bajo (W35 L35) para mejor detección no sólo de isquemia (86) sino también de otras patologías intracraneales (87).

Se valoró la afectación en dos momentos del estudio, en la primera fase se valoraron las áreas afectadas utilizando la escala de ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) (88) por parte de tres observadores (LSR MMG y CGV), resolviendo las discrepancias por consenso.

Esta escala se creó para tratar de homogeneizar la detección de isquemia con el TC simple de cráneo en pacientes con ictus agudo y divide el parénquima cerebral en 10 áreas adjudicando un punto a cada área, en caso de identificar signos de isquemia en una de las áreas se resta un punto, por tanto, la mayor puntuación posible es el 10 y la menor es el 0:

Figura 15. Distribución de los 10 territorios que valora la escala de ASPECTS.



Inicialmente se recomendaba la valoración del ASPECTS en un corte axial en el que se visualizan los ganglios basales y otro en el que se vean los ventrículos laterales. Aunque las últimas revisiones aconsejan valorar todos los cortes tratando como inferiores los que se encuentren caudales a la cabeza del caudado y superiores los craneales a esta estructura. De tal manera las regiones del ASPECTS quedan resumidas de esta forma:

- M1-3: Cualquier lesión isquémica en la corteza cerebral vista en cortes transversales obtenidos al nivel de la cabeza del núcleo caudado o inferior.
- M 4-6: Cualquier lesión isquémica en la corteza cerebral vista en cortes transversales obtenidos por encima de la cabeza del núcleo caudado se adjudica a la región supraganglionar (M4-M6)
- Corteza insular: Hipodensidad del ribete insular se define como una pérdida de diferenciación en la densidad entre la sustancia blanca subcortical y la sustancia gris cortical del córtex insular. Tanto la mitad posterior como la anterior pueden afectarse de forma independiente.

- Ganglios basales: Hipodensidad parcial o completa de los núcleos lenticular y caudado. El núcleo caudado se valora tanto en cortes ganglionares (cabeza) como supraganglionares (cuerpo y cola). Los núcleos se pueden afectar de forma independiente.
- Cápsula interna: Se considera afectado el núcleo lenticular si su brazo posterior es hipodenso. Se considera muy difícil valorar hipodensidades en el brazo anterior.

A pesar de todo la escala ASPECTS presenta una serie de limitaciones:

- Valora únicamente el territorio de la arteria cerebral media
- Tiene una gran dificultad para valorar el territorio de M2, por la presencia de artefactos de endurecimiento de haz inducidos por los cambios de interfase, secundarios a la presencia de hueso en la base de cráneo.
- Los infartos frontera son difíciles de analizar con ASPECTS.
- La presencia de cambios seniles o isquémicos crónicos dificulta la valoración de estos hallazgos.

Con el fin de evaluar no sólo la afectación de un territorio sino también la extensión de esta afectación, se realizó una segunda evaluación de las TC de cráneo por parte de otros dos observadores (CGE y MMG) modificando la escala de ASPECTS, ponderando el grado de afectación de cada área, de tal manera que se puntuó como 0 si el área estaba respetada, como 1 si el área estaba afectada en más del 50% y como 0,5 si el área estaba afectada ligeramente (menor al 50%).

Ambas valoraciones fueron ciegas respecto al resultado clínico o arteriográfico para todos los observadores incluidos en el estudio.

► **Angio-TC:**

Se realizó el angioTC para la valoración del árbol vascular y se aprovecharon sus imágenes para valoración retrospectiva del parénquima cerebral. Por tanto describiremos la técnica utilizada para la adquisición pensando en una buena visualización de las estructuras vasculares y después en las posteriores reconstrucciones para valoración del parénquima.

- **Protocolo para el estudio de los troncos supraaórticos**

Con la evolución de la tecnología han disminuido considerablemente los tiempos de adquisición, siendo con frecuencia más cortos que el tiempo de inyección de contraste, por lo que este último se convierte en el factor determinante de la buena calidad de un angio-TC.

Durante los cuatro años de duración de este estudio se modificó el equipo de TC instalado en el servicio de urgencias, pasando de un equipo con una fila de detectores a un equipo de 64 filas de detectores. Este cambio supuso una modificación importante en la manera de evaluar radiológicamente al paciente:

- Equipo CT Highspeed QXI de General Electric (Hasta marzo de 2011): Se estudiaba sólo la parte intracraneal de los troncos principales, obviando el cuello la mayoría de las veces y restringiendo la parte más superior del cráneo, por tanto estos estudios sólo se utilizaron para analizar el vaso ocluido, no pudiendo analizar el resto de variables radiológicas. Se iniciaba la adquisición del estudio a los 22-25 segundos desde la inyección del contraste sin control de imagen, adquiriendo la imagen con 120 kV, 140 mAs, un FOV de 25 cm y un algoritmo de reconstrucción de partes blandas que reconstruía las imágenes como cortes axiales de un grosor de 1-2 mm, que posteriormente se sometían a un postprocesado en estación de trabajo con reconstrucción multiplanar MIP.
- Equipo CT Optima 660 de General Electric (Desde marzo de 2011): Con el equipo nuevo se empezó a estudiar los troncos supraaórticos, realizando angiografía con TC, desde su origen hasta el vértice o vértex, por tanto se incluía en el estudio el cuello y el cráneo completo. Se utilizó un sistema de "seguimiento de bolo" realizando un corte de muestra en la aorta ascendente, colocando una "región de interés"(ROI) en la luz de la aorta y lanzando el estudio de forma manual cuando se alcanzaran las 150 unidades Hounsfield. La imagen se adquirió en la mayoría de los casos de manera isotrópica con una colimación de 0,6-mm, 120 kV, 140 mAs , FOV de 120 mm y un kernel sharp intermedio, permite obtener una adecuada resolución de 0,5-0,7 mm por plano. Los datos isotrópicos permiten la reconstrucción de imágenes en planos elegidos arbitrariamente sin pérdida de resolución espacial y minimizando los efectos de volumen parcial.

Se administró contraste yodado intravenoso de 300-320 mmol/L. La cantidad de contraste y el flujo administrado fue similar a lo largo de todo el periodo de estudio. Variando de 60-80 mL y de 4-5 mL/s respectivamente.

- Valoración del ASPECTS en el angioTC

El angioTC no sólo permite localizar el trombo en el árbol vascular, las imágenes fuente del angioTC o CTA-SI (Computed tomography angiography source images) nos proporcionan un mapa cualitativo de “realce” de las estructuras cerebrales que permite valorar la perfusión cerebral de forma más acertada que el TC basal (7). Las ventajas fundamentales de esta aproximación al mapa de perfusión son la rapidez y disponibilidad de las imágenes sin necesidad de un postprocesado.

La escala de ASPECTS fue creada originalmente para valoración del TC basal y en nuestro estudio se utilizó el TC basal para la selección de pacientes. No obstante, de manera retrospectiva hemos aplicado la escala ASPECTS a las imágenes fuente adquiridas por el angioTC.

El CTA-SI ha demostrado ser más sensible que el TC basal para la detección de isquemia irreversible (89), se correlaciona con las lesiones detectadas en DWI(90) y es tan válido como la difusión para detectar isquemia con la excepción de infartos de pequeño tamaño y de fosa posterior (7).

- Protocolo de adquisición de angioTC para valoración de imágenes fuente (CTASI)

Consideraciones técnicas.

El examen debe incluir todo el trayecto de las arterias carótidas desde el arco aórtico hasta más allá del polígono de Willis, lo cual requiere un rango de exploración de aproximadamente 250 mm.

Para que el estudio sea valorable los senos venosos deben estar rellenos de contraste, lo que indicaría que el contraste ha tenido tiempo de realizar el primer paso a través del parénquima cerebral y por tanto se puede valorar su realce. Una adquisición puramente arterial puede sobredimensionar el tamaño del infarto, de forma que para que un CTASI pueda ser comparable a las imágenes de la secuencia potenciada en difusión, debe observarse, no solo contraste a nivel arterial si no también a nivel venoso (incluidos los senos). Dicha cantidad de contraste en la vena debe ser alta y no únicamente presencia sutil de contraste.

La adquisición de imagen debe ser isotropica para permitir una adecuada reconstrucción multiplanar.

Las tasas de inyección de 50-60 ml a 4-5 ml / seg y el medio de contraste altamente concentrado (yodo, 300-320 mmol/mL) permiten obtener una adecuada resolución.

Postprocesamiento

En una estación de trabajo (Advantage Workstation 4.5 de General Electric) se realizó el postprocesamiento de las imágenes para obtener un plano axial con un grosor de 5 mm con proyecciones de intensidad media (Average) utilizando el filtro suavizado de cerebro y una ventana de 40/60. De esta forma la obtención de una clasificación ASPECTS es rápida y comparable a la TC basal.

- Análisis de las colaterales utilizando el angio-TC

El angioTC se utilizó también para valoración de colaterales, para esto se utilizaron los mismos parámetros de adquisición detallados previamente y que limitaron el estudio únicamente a los pacientes estudiados con una TC de 64 detectores, fue posible utilizar las imágenes en 58 pacientes.

El único cambio que se utilizó para la valoración de las colaterales fue el postprocesado de las imágenes. En este caso se realizó una reconstrucción axial con un grosor de 20 mm con proyecciones de máxima intensidad. La ventana utilizada para la valoración de la escala fue de W300/L80 y se comparó la vascularización del territorio del lado ocluido con el mismo territorio del lado contralateral.

Como en todo el estudio se realizó el análisis en dos fases, en la primera se utilizó la escala de Tan para valoración de colaterales en la TC con contraste (91) y fue realizada por dos observadores independientes (LSR y MMG) que resolvieron sus dudas por consenso. En la segunda fase del estudio se decidió revisar estas colaterales por parte de otros dos observadores (CGE y MMG) también de manera independiente y resolviendo las contradicciones por consenso, aunque en este caso se utilizó una escala propia que dividió las colaterales en 4 grupos de una manera más uniforme. Se pueden comparar ambas clasificaciones en la tabla 5:

Tabla 6 - Clasificaciones de las colaterales	
Clasificación de Tan	Clasificación propia
Ausentes	0-25%
<50%	25-50%
50-99%	50-75%
100%	75-100%

- Análisis del vaso ocluido

Con esta técnica también se valoró el vaso ocluido, utilizando reconstrucciones multiplanares que permitieron localizar el punto de obstrucción.

Posteriormente se comparó la fiabilidad del angioTC para el diagnóstico del punto de obstrucción comparando con la angiografía.

El punto de oclusión se valoró siguiendo una división topográfica. Se dividió en estos territorios:

- Carótida interna proximal: Próxima a la bifurcación de la carótida común hasta su porción intracraneal.
- Carótida interna terminal: La carótida interna intracraneal hasta su división.
- M1 proximal: Arteria cerebral media si se afectaba el origen de las lenticuloestriadas
- M1 distal: Arteria cerebral media distal a la salida de las lenticuloestriadas.
- M2: Cualquier rama que salga de la ACM M1.
- M3: ramas corticales

► RM:

En 58 pacientes se realizó un estudio con resonancia magnética inmediatamente antes del procedimiento intra-arterial. Las RM se realizaron en nuestro equipo MR Signa 1,5T Excite de General Electric y con la antena de cabeza (HEAD).

En el protocolo empleado para este estudio se emplearon las siguientes secuencias:

- Secuencia potenciada en difusión (DWI): Realizada con valor B de 1000 en los tres planos del espacio. Un FOV de 30x20 cm (matriz de 132x132). Realizando una reconstrucción de la imagen en el plano axial con grosor de 5 mm y GAP de 1,5 mm. Las imágenes obtenidas se valoraron según la escala de ASPECTS, con posterior reconstrucción del mapa de Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) en estación de trabajo.

- Secuencia FLAIR: Realizada con TR (tiempo de repetición) de 8000, TE (tiempo de eco) de 129 y un TI (Tiempo de inversión) de 2000. En el plano axial, utilizando un FOV de 22x22cm (matriz de 256x192). Las imágenes presentaban un grosor de 5 mm con un GAP de 0 mm. El FLAIR se descartó para su uso en la valoración del parénquima cerebral porque se realizó en pocos pacientes y en algunos no fue valorable por artefacto de movimiento.
- Eco de Gradiente potenciado en T2*: Realizada con TR de 600, TE de 20. En el plano axial utilizando un FOV de 22x17cm (matriz de 256x192). Las imágenes presentaban un grosor de 5 mm con un GAP de 1,5 mm. El eco de gradiente se usó para medir transformación hemorrágica previa al procedimiento intervencionista pero no para estudio del parénquima cerebral.
- TOF (Time of Flight): Fue la secuencia angiográfica elegida. Realizada con TR de 6,9, TE de 40, Flip angle de 20°. Utilizando un FOV de 22 cm (matriz de 384x224). Las imágenes obtenidas son consecutivas con un grosor de 1,4 mm y 60 imágenes por "slab".

Se realizó una valoración por parte de dos observadores (CGE y MMG) aplicando la escala de ASPECTS para valoración del territorio infartado en las imágenes de difusión.

► TC de control

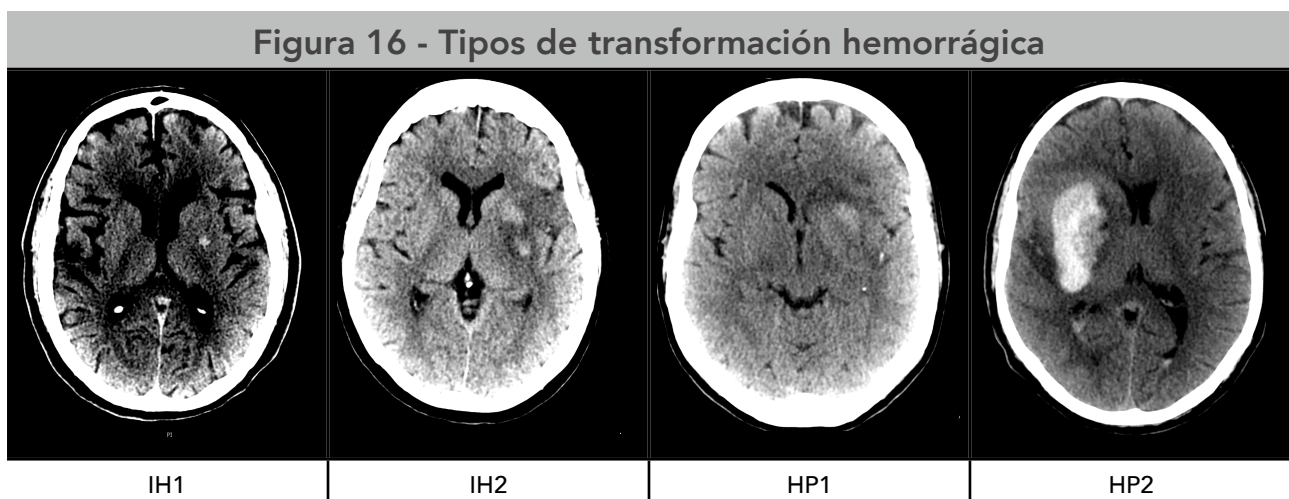
La técnica de imagen elegida para realizar un control fue la TC, que se realizó a las 24 horas del inicio del tratamiento. Se realizó un estudio secuencial con cortes en el plano axial con unos parámetros de adquisición similares a los empleados en el TC sin contraste inicial. Utilizando la ventana de W35 y L35 para valoración del parénquima cerebral.

Esta TC fue valorada siguiendo la escala de ASPECTS así como la modificación propuesta en esta tesis.

Consideramos que un infarto creció cuando el ASPECTS disminuyó más de 0,5 puntos desde la última prueba hasta el control realizado a las 24 horas. Por tanto con que un área nueva apareciera o dos áreas con daño parcial progresaran a un daño completo consideramos que el infarto aumentaba de tamaño.

Esta TC de control también se utilizó para medir la aparición de complicaciones hemorrágicas. Para la descripción de las complicaciones hemorrágicas se utilizaron dos clasificaciones, la morfológica y la clínica. En el caso de la clínica se dividieron las hemorragias en sintomáticas y asintomáticas en función de si la puntuación en la escala

NIHSS descendía 4 o más puntos tras el procedimiento. En el caso de la división morfológica se utilizó el esquema empleado en el estudio ECASS (43) en el que se dividían las hemorragias en dos tipos fundamentalmente en función de si presentaban o no efecto de masa. Los que no presentaban efecto de masa, porque se debían a transformación en el seno de un territorio infartado, se denominaron infartos hemorrágicos (IH) y los que presentaron efecto de masa sobre las estructuras adyacentes por presencia de sangrado se denominan hematomas intraparenquimatosos (HP). Los infartos hemorrágicos se dividieron de dos formas, los IH1 considerados como hemorragias petequiales no confluentes y los IH2 o hemorragias petequiales confluentes, aunque sin efecto de masa. Los hematomas intraparenquimatosos se dividen en PH1 si ocupaban menos de un tercio del territorio infartado y PH2 si ocupaban más de un tercio. Como se puede observar en la siguiente figura:



A parte de analizar estas complicaciones hemorrágicas intraparenquimatosas también se estudió la presencia de hemorragia subaracnoidea.

Procedimiento intervencionista

Todas las arteriografías se realizaron en un equipo biplano, modelo Allura Xper FD20/10 de Phillips (Eindhoven, Holanda).

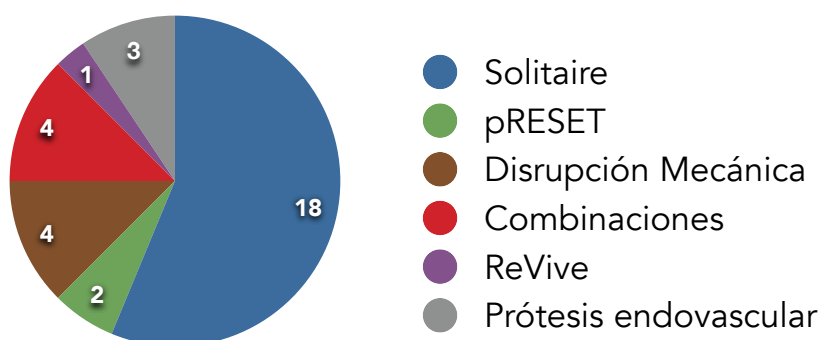
Al disponer de angioTC previo en la mayoría de las ocasiones no se realizó un estudio completo de la vasculatura intracraneal, sino que se estudió de manera selectiva el vaso que presentaba la obstrucción. En caso de lesión en tándem se realizó un estudio completo para valoración del polígono de Willis.

► Resumen del procedimiento

Se realizó un estudio angiográfico por abordaje femoral derecho con introductor corto de 8F en la practica totalidad de los pacientes.

En todos los pacientes se realizó un estudio angiográfico selectivo del territorio afectado para valoración de la oclusión y de patología acompañante (disección de carótida interna, oclusión ateromatosa...). Una vez analizado el vaso enfermo se coloca ,a través del introductor de 8F, un catéter guía de 8 o 7F con un balón distal, preferentemente el Merci de Concentric Medical (Hertogenbosch, Holanda), situando la punta de este catéter en la arteria carótida común o en la arteria vertebral (subclavia) correspondiente.

Figura 29 - Dispositivos y circulación posterior



A través de este catéter se pueden seguir dos alternativas: introducir un sistema triaxial con un catéter de acceso distal (DAC) o un Fargo Max (Balt, Francia) a través del cual se meterá un microcatéter o introducir directamente el microcatéter en el catéter guía. Fig.

Figura 17. Ejemplo de sistema triaxial



Podemos identificar:

Catéter guía con balón (azul oscuro)

Catéter de acceso distal (negro)

Microcatéter (azul claro)

Dispositivo extractor

Con la ayuda de una microguía se navega con el microcatéter por el sistema arterial hasta el trombo, que se atraviesa con la guía y posteriormente con el microcatéter, se retira la guía y se realiza una angiografía a través del microcatéter para confirmar que se encuentra distal al trombo. Posteriormente se introduce el extractor por el microcatéter y se despliega intentando atrapar el trombo. La mayoría de fabricantes recomiendan dejar desplegados los dispositivos durante unos 3 minutos con dos objetivos: permitir un correcto despliegue del material (Nitinol en la gran parte de los casos) y además aprovechar este tiempo en el que el dispositivo está abierto como by-pass intraarterial.

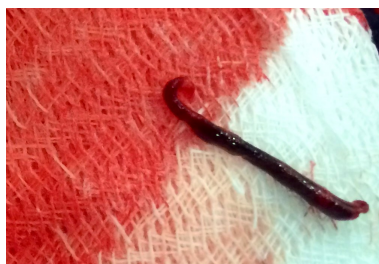
Una vez transcurridos estos minutos se realizan varios pasos de manera consecutiva:

- Se hincha el balón del catéter guía obstruyendo el flujo proximal, para ocluir la llegada de flujo al área de manipulación.
- Se aspira a través del catéter guía, para obtener un flujo retrógrado, que disminuya los embolismos distales por fragmentación del trombo.
- Se tira del extractor y del microcatéter para extraer el trombo, dejando fijos el catéter guía y el catéter de acceso distal (si se hubiera utilizado un sistema triaxial).

Este procedimiento se repite hasta obtener una adecuada recanalización o hasta que el operador concluye que el trombo es imposible de extraer.

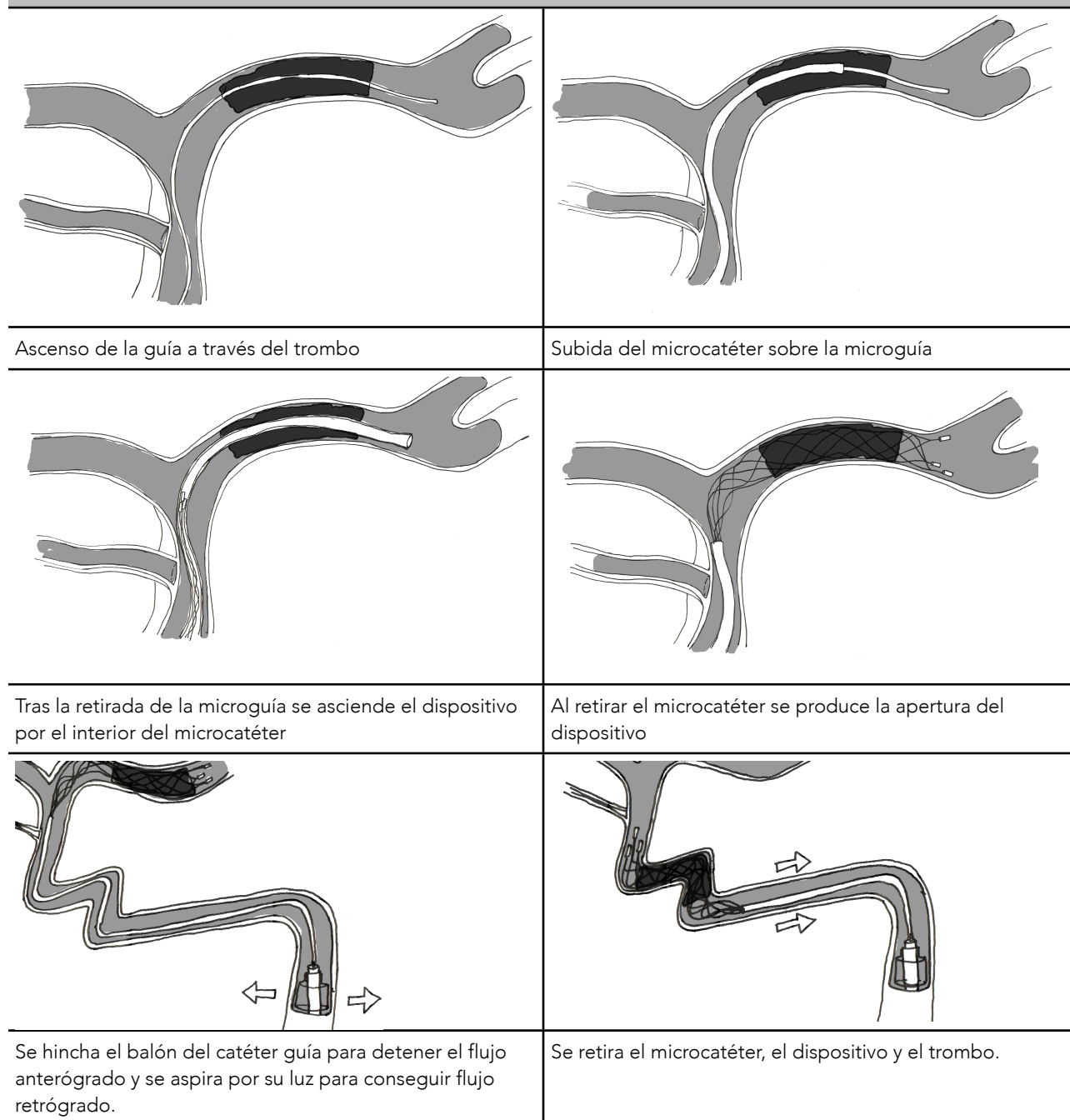
En la figura 18 se puede observar un ejemplo de trombo extraído con un dispositivo de segunda generación:

Figura 18 - Material extraído de una arteria cerebral media con un dispositivo Solitaire



El procedimiento se puede ver resumido en la figura 19.

Figura 19 - Pasos del procedimiento



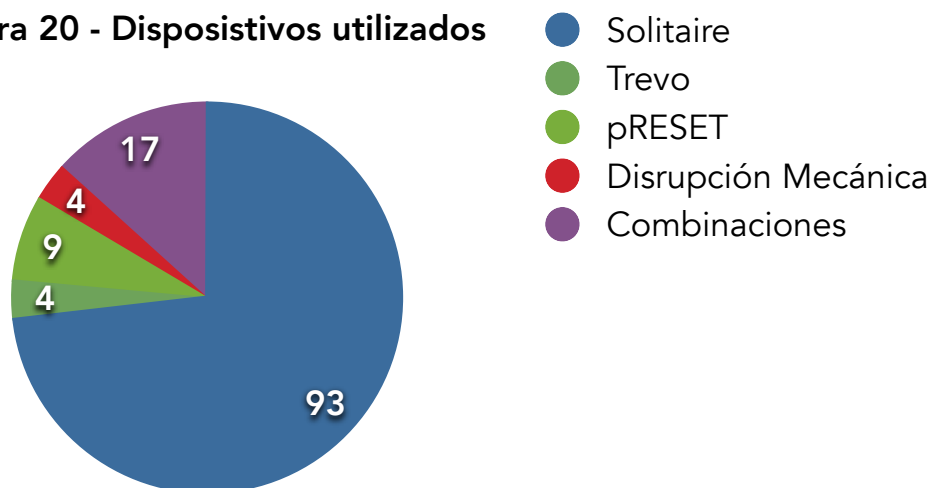
► Dispositivos utilizados

De los 142 pacientes seleccionados, en 123 se utilizaron dispositivos extractores de segunda generación, también llamados “estent-recuperadores”. Se utilizó el Solitaire FR (Covidien, Dublin, Ireland), en 93 casos, en 9 casos se usó el pReset (penumbra), en 4

ocasiones el Trevo (Boston Scientific), en 17 ocasiones se usó una combinación de los dispositivos mencionados, sobretodo utilizando el Solitaire FR como primera opción.

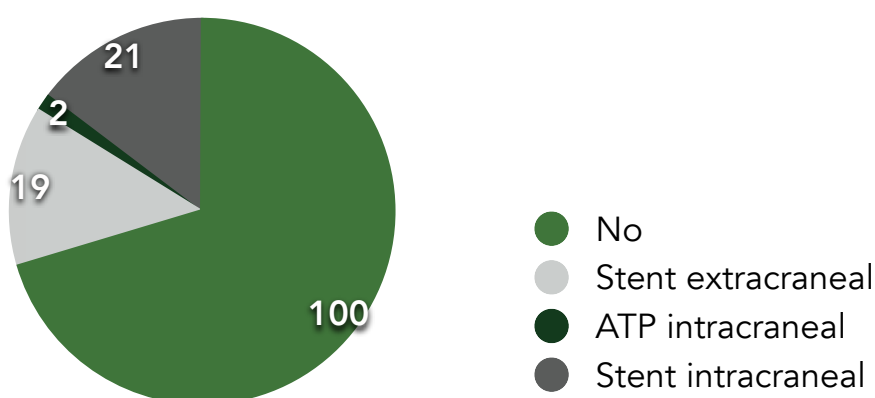
En la siguiente figura se puede observar la distribución de los dispositivos:

Figura 20 - Dispositivos utilizados



En ocasiones no fue suficiente con estos dispositivos y se tuvo que recanalizar los vasos empleando otras técnicas mecánicas, como son las prótesis endovasculares y las angioplastias con balón. Aunque la utilización de estas técnicas fue rara ya que en 100 casos (70%) no se utilizó ningún dispositivo implantable, en 19 casos se utilizó una prótesis endovascular intracraneal, en 21 una extracraneal y en 2 casos una angioplastia sin prótesis endovascular intracraneal. Como se puede observar en la siguiente gráfica:

Figura 21 - Técnicas asociadas al extractor



La mayoría de los casos en los que se utilizó una prótesis endovascular intracraneal son de los primeros años, al igual que las angioplastias intracraneales. Las prótesis endovasculares extracraneales se utilizaron para tratar las patologías de la carótida

interna cervical, como la disección y la ateromatosis con estenosis crítica y en los pacientes con una lesión en tándem.

► **Evaluación del procedimiento**

Del procedimiento intra-arterial se valoraron los tiempos, los dispositivos empleados, el punto de oclusión y el resultado utilizando la escala de TICI.

- Tiempos

Los tiempos que se han analizado en esta tesis giran en torno al procedimiento intra-arterial. Lo primero que habría que aclarar es que se ha seleccionado como inicio del procedimiento intra-arterial el momento en el que se adquiere la primera imagen del estudio angiográfico.

El primer tiempo analizado fue el “retraso del procedimiento”, medido como el tiempo transcurrido desde la aparición de la clínica hasta el inicio del mismo.

El segundo tiempo que se estudió fue la “duración del procedimiento” definida como el tiempo que transcurrió desde la primera hasta la última imagen del procedimiento.

El último tiempo al que se hace referencia es el de “retraso de apertura”, entendido como el tiempo que transcurre desde que comienza la clínica hasta la imagen en la que se mide el resultado del procedimiento intra-arterial, no sólo la recanalización del vaso obstruido sino que también la repermeabilización distal.

- Punto de oclusión

El punto de oclusión se valoró con la angiografía siguiendo la misma división topográfica empleada para la valoración de oclusión con el equipo de TC. Aunque la mayor resolución espacial del procedimiento intervencionista permitía un mejor conocimiento sobretodo del origen de las arterias lenticuloestriadas.

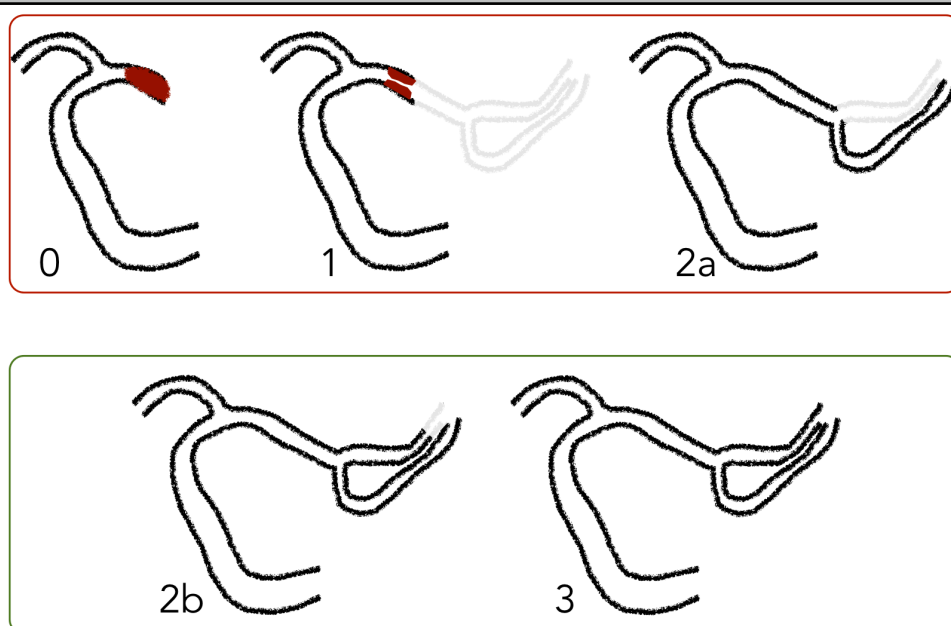
- TICI (Thrombolysis in cerebral infarction scale)

El TICI (Escala de trombolisis en infarto cerebral) se relaciona con el grado de apertura del vaso y grado de perfusión del territorio distal al punto de oclusión (92). En este estudio se ha valorado la recanalización siguiendo una escala de TICI modificada por Noser (84) y no la original de Higashida (92). La diferencia fundamental entre ambas

clasificaciones es la definición que se da del grado 2. Higashida define el grado 2 como un relleno parcial y lento comparado con el vaso contralateral, y las categorías 2a y 2b quedan definidas como un relleno de menos o de más de 2/3 del territorio afectado. Noser et al en cambio consideran en grado 2 en función de la cantidad de ramas distales que se rellenan independientemente de la velocidad de relleno, el punto de corte entre el 2a y el 2b es el 50% en vez del 66,6% de las ramas distales. Además Noser añade una categoría 2c en la que introduce el factor velocidad en las recanalizaciones completas, esta categoría no la hemos incluido en nuestro estudio por la dificultad en la medición objetiva del factor velocidad.

Podríamos resumir las categorías del TICl que hemos aplicado por su sencillez y aplicabilidad como se expresan en la figura 22:

Figura 22 - Escala TICl



Esquema TICl empleado en este estudio. TICl 0 (ausencia de recanalización), TICl 1 (Persistencia de la obstrucción con pequeña recanalización a su través), TICl 2a (Recanalización de menos del 50% del territorio distal), TICl 2b (Recanalización completa de entre el 50 y el 99% de la circulación distal) y TICl 3

Conviene destacar que la valoración de la recanalización que en este estudio se ha realizado utilizando la escala de TICl no es la empleada en todos los casos de la literatura, porque fue descrita en 2003 y muchos de los estudios comentados son anteriores. En esos estudios se utilizó la clasificación TIMI (Thrombolysis in Myocardial

Infarction) heredada de los cardiólogos. Las dos clasificaciones se pueden ver resumidas en la siguiente tabla:

Tabla 20 - Comparación entre TIMI y TICI			
TICI	Comentario	TIMI	Comentario
0	No recanalización	0	Ausencia de flujo más allá de una oclusión
1	Recanalización incompleta	1	Paso de contraste sin relleno distal completo
2	Recanalización con relleno distal incompleto	2	Paso de contraste con relleno distal tardío
3	Recanalización y relleno distal completo	3	Flujo normal

Como se puede ver el TICI 2-3 y el TIMI 2-3 son comparables porque implican una recanalización con paso de contraste al territorio distal, por este motivo se decidió comparar estos valores a la hora de representar los resultados.

El resultado del procedimiento se analizó en dos ocasiones por al menos dos observadores (MMG, LSR) y (CGE y MMG) en la segunda observación.

El éxito técnico se definió como la reapertura completa del vaso ocluido y de más del 66% de las ramas distales a ese punto (TICI 3 y 2b respectivamente)(92,93).

El problema de la clasificación TICI es su extrema variabilidad como ha demostrado Fugate et al(93). El problema que conlleva esta disparidad de interpretaciones es la falta de solidez a la hora de expresar los resultados y de compararlos entre distintos estudios. Además en este mismo artículo se comenta la diferencia no sólo en la clasificación sino también en que considera cada estudio como un buen resultado angiográfico, en la literatura analizada se considera un buen resultado un TICI de 2 o mayor en el 65% de los artículos. En nuestro estudio hemos considerado un buen resultado de la técnica la obtención de un TICI de 2b o 3 porque consideramos que al menos se debe conseguir una recanalización completa del 50% del territorio afectado.

Resultados

- I. Análisis descriptivo de la experiencia en el HCSC.
 - A. Resultados del ictus de circulación anterior
 - B. Resultados del ictus de circulación posterior
 - C. Comparación de la técnica con los resultados observados en la literatura
 - 1. Estudios incluidos en la comparación
 - 2. Comparación de la eficacia
 - D. Impacto en el resultado final
 - 1. Éxito de la recanalización
 - 2. Resultado clínico
 - 3. Crecimiento del infarto
 - 4. Complicaciones hemorrágicas y mortalidad

Análisis descriptivo de la experiencia en el HCSC

Hemos dividido el análisis de la eficacia de la técnica en función de si afecta a la circulación anterior o a la posterior debido a la importante diferencia que existe en cuanto a criterios de inclusión, diagnóstico y pronóstico en una y otra circulación.

Para medir la eficacia de la técnica se han estudiado los siguientes parámetros:

- Grado de recanalización, medido al final del procedimiento y valorado según la escala de TICI (93).
- Progresión de la extensión del infarto comparando la última prueba de imagen disponible y la TC de control realizada a las 24 horas. Este parámetro sólo se aplica en los infartos de circulación anterior, porque es el territorio para el que se creó y donde se aplica la escala ASPECTS.
- Estado clínico medido a los 90 días y valorado por un neurólogo siguiendo la escala de Rankin modificada

• Resultados en ictus de circulación anterior.

▸ Descripción de la muestra

Durante los años de duración del estudio se realizaron procedimientos intervencionistas en circulación anterior a 107 pacientes con un ictus agudo.

En 48 pacientes (44,9%) se había realizado previamente fibrinólisis intravenosa y tras fracasar este tratamiento acudieron a la sala de intervencionismo para rescate, de ellos 35 recibieron el tratamiento intravenoso en el Hospital Clínico y 17 en otro centro antes del traslado. Los 59 restantes (55,1%) se sometieron a la terapia intra-arterial como primera opción por los siguientes motivos: 19 por tiempo de evolución mayor a 4,5 horas, 15 por presentar un INR mayor a 1.7, 9 por tener una cirugía mayor en los meses previos, 1 por haber sufrido un ictus en los meses previos y 15 por otra causa (entre las que se incluyen sangrados digestivos previos, antecedentes de hemorragia intracraneal, endocarditis...).

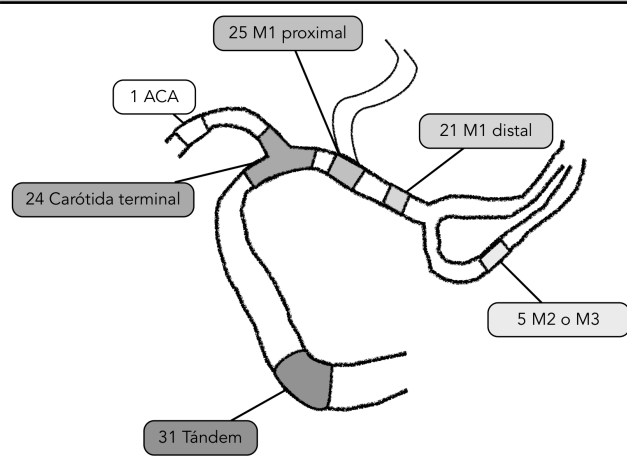
Una de las variables más importantes en estos estudios es el retraso del procedimiento, en nuestro caso la media fue de 309 minutos (5 horas y 9 minutos), con una mediana de

277 min (218-373). En 7 pacientes el inicio de la clínica era desconocido y se trataron como ictus del despertar.

Antes de comenzar el procedimiento se revaluó a los pacientes clínicamente. La mediana de la puntuación NIHSS al inicio del procedimiento intervencionista fue de 19 (15-22).

La distribución de vasos ocluidos fue la siguiente: 24 carótidas terminales (22,4%), 25 cerebrales medias en su segmento M1 proximal (23,4%) y 21 distales (19,6%), 4 cerebrales medias en su segmento M2 (3,7%), 1 cerebrales medias en su segmento M3 (0,9%), 1 cerebral anterior (0,9%) y 31 lesiones (29%) en Tándem (oclusión en la carótida cervical y embolismo a algún vaso de la circulación anterior).

Figura 23 - Distribución de vasos en circulación anterior



Distribución esquemática de las 107 obstrucciones de circulación anterior estudiadas

Como se puede ver llama la atención que la mitad de las lesiones (55/107) de nuestra muestra presentan una afectación de la carótida.

- Dispositivos empleados

95 pacientes recibieron un tratamiento mecánico con extractor de trombo, 5 pacientes recibieron una combinación de tratamiento mecánico más fibrinolítico intra-arterial, 1 recibió tPA intra-arterial únicamente, en 4 casos no se realizó tratamiento por migración de trombo o disolución y en 2 casos no se pudo acceder a la oclusión. De los 100 que recibieron algún tratamiento mecánico en 75 se utilizó el dispositivo Solitaire, en 7 el pRESET, en 4 el Trevo, en 12 se usó una combinación de dispositivos y en 2 se realizó una disrupción mecánica del trombo con guía.

Es importante recalcar las diferencias de recanalización entre los dispositivos de segunda generación (Solitaire, Trevo y pRESET) respecto al uso combinado de estos dispositivos y a otras técnicas como la disrupción mecánica. Como se puede observar en la siguiente tabla el uso de un dispositivo de segunda generación produce una mejora sustancial de la tasa de recanalización:

Tabla 7 - Eficacia de la trombectomía mecánica

Trombectomía mecánica	Buena recanalización TICI 2b-3	Mala recanalización TICI 0-2a
Dispositivo de Segunda generación	63 (72,41%)	24 (27,59%)
Otras técnicas	6 (33,3%)	12 (66,6%)

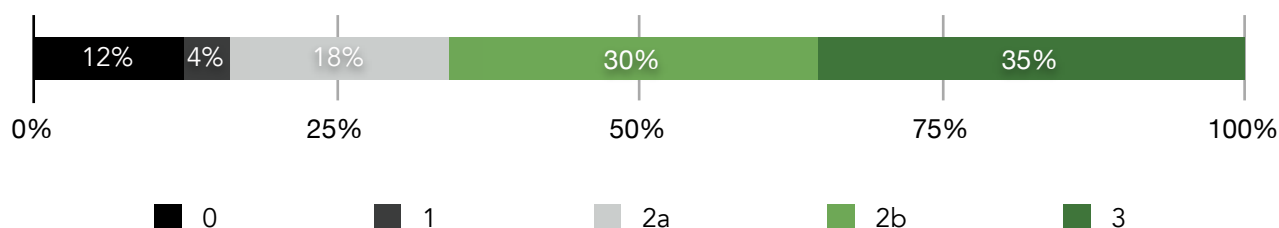
En algunos casos no fue suficiente con un extractor de trombo y se colocaron 30 prótesis endovasculares en agudo para intentar recanalizar los vasos. Se desplegaron 13 intracraneales y 17 extracraneales, y se realizaron 2 angioplastias intracraneales sin prótesis endovascular.

Otra variable que nos permite valorar la complejidad del procedimiento es la duración del procedimiento, en nuestro caso el procedimiento duró una mediana de 56 minutos (28-102).

- Éxito de la recanalización

En la literatura se describe un buen resultado angiográfico aquel que presenta un TICI de al menos 2b o 3, en nuestro caso . Se consiguió una recanalización completa (TICI 3) en 37 casos y una casi completa (TICI 2b) en 32 casos, lo que supone un buen resultado angiográfico en 69 pacientes (65% con un IC95%=56,02-75,06%). En 19 (18%) pacientes se recanalizó el vaso pero con importantes defectos de repleción distales (TICI 2a), lo que unido a los datos anteriormente comentados nos da un 83% de recanalizaciones completas de la obstrucción con mejor o peor resultado distal. No se consiguió recanalizar en 17 casos (16%). En 2 casos los resultados del TICI no fueron valorables ya que se trataban de obstrucciones de carótida cervical en las que aunque no se recanalizó el vaso, la circulación intracraneal no se alteró debido a la presencia de circulación a través de las ramas del polígono de Willis.

Figura 25 - TICI final en circulación anterior



- Crecimiento del infarto

También se evaluó el crecimiento del tamaño del infarto comparando la última prueba realizada antes del procedimiento con la TC de control realizada a las 24 horas. Según esta comparación se observó que en el 68,7% de los pacientes el infarto no se modificó (IC95%: 57,5-78,4%), por tanto se detuvo la progresión de este, mientras que en el 31,3% (IC95%:21,5-42,4%) de los pacientes el infarto aumentó de tamaño.

Utilizando la variable de resultado creada a partir del crecimiento del infarto se realizó un análisis estadístico para tratar de encontrar una asociación entre el resultado del procedimiento intervencionista y la progresión del infarto. De los 107 pacientes se perdieron 24 pacientes por existir demasiado tiempo entre la última prueba de imagen realizada y el inicio del procedimiento intervencionista (22 pacientes) ya que los pacientes estaban referidos desde otro centro y en el HCSC no se realizó prueba de imagen o por no poder realizar una TC de control a las 24 horas porque se derivaron a su centro de referencia (2 pacientes). Se analizaron 83 pacientes y los resultados se muestran en la siguiente tabla (Tabla 8):

Tabla 8 - Crecimiento del infarto según el resultado de la recanalización		
	No crecimiento del infarto	Crecimiento del infarto
Buena Recanalización TICI (2b-3)	47	10
Mala Recanalización TICI (0-2a)	10 (2a:5,1:2 y 0:3)	16 (2a:9,1:2 y 0:5)

De los 10 pacientes en los que se consiguió la recanalización pero a pesar de ello el infarto creció habría que comentar que 4 presentaban unas colaterales menores al 25% y en 2 casos se observó una transformación hemorrágica PH2.

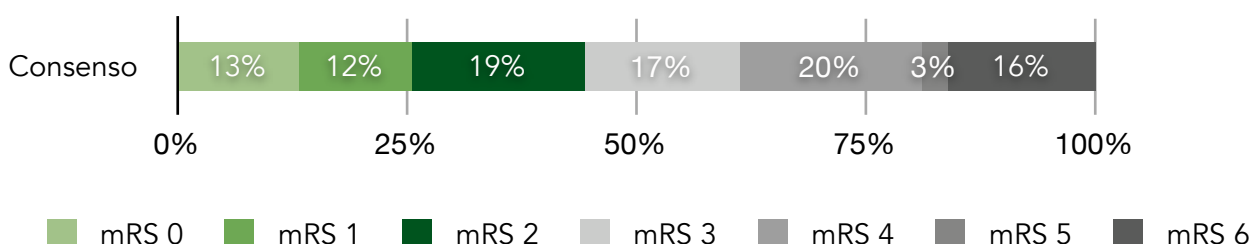
En el análisis estadístico se utilizó el test de Chi² obteniendo una asociación significativa entre el resultado de la recanalización y el crecimiento del infarto cerebral ($p < 0,001$). Llegando a la conclusión de que el resultado arteriográfico influye en el tamaño del infarto y por tanto demuestra que la técnica es eficaz en cuanto a evitar el crecimiento del infarto en un paciente con una oclusión de gran vaso.

► Eficacia clínica

Al alta se evaluó a los pacientes obteniendo un 28% de buenos resultados clínicos al alta, medidos como puntuación de 0-2 en la escala modificada de Rankin.

A los 90 días se realizó una segunda evaluación clínica de todos los pacientes que hemos utilizado como variable clínica final. Al comparar entre observadores se encontraron diferencias por tanto decidimos que un tercer clínico evaluara los resultados controvertidos y asignara una nueva puntuación para resolver las diferencias, obteniendo los siguientes resultados (Figura 26):

Figura 26 - Resultados clínicos a los 90 días en obstrucciones de circulación anterior



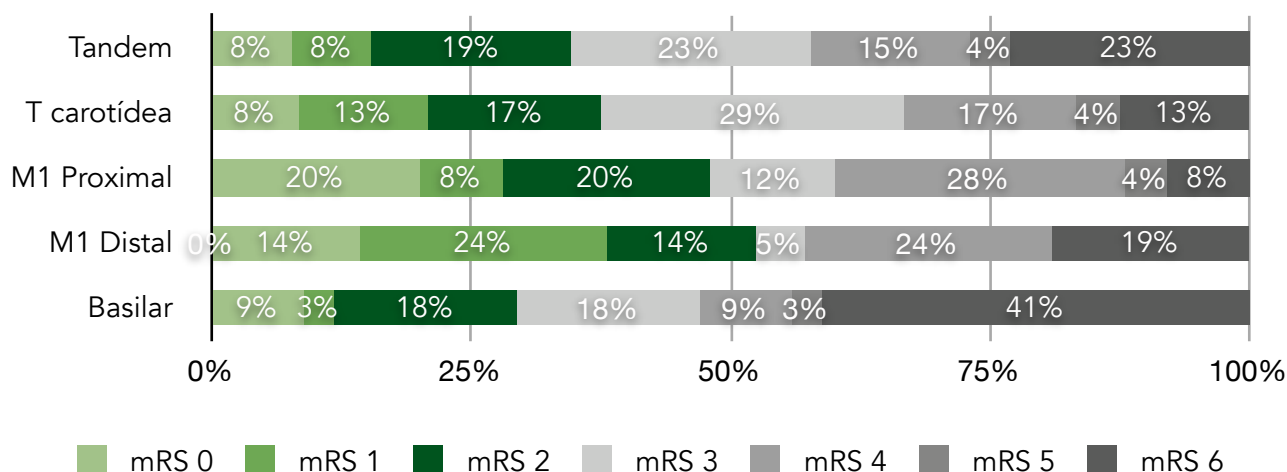
Se puede ver como el 43,9% (IC95%: 34,7-54,3%) de los pacientes de nuestro estudio presentaron una buena evolución clínica a los 90 días.

- Localización de la obstrucción y eficacia clínica

Otra forma de representar los resultados clínicos es dividirlo en función del vaso que se afecta porque está demostrado que cada vaso tiene una diferente gravedad (52,94). En la figura que se muestra a continuación se puede observar esta relación entre el punto de

oclusión y el resultado, observando como en las obstrucciones proximales (tándem o Carótida distal) el resultado está en torno al 30% mientras que en obstrucciones de la cerebral media mejora hasta el 50% aproximadamente. Se han excluido los resultados de vasos más distales por considerarlos no valorables dado su pequeño número (Fig. 27):

Figura 27 - Resultados según el vaso obstruido



- Recanalización y eficacia clínica

Si en vez de agrupar por vaso decidimos realizar un estudio estadístico que valore la relación entre el resultado de la técnica (definido como bueno si el TICI era de 2b o 3) y el resultado clínico a los 90 días (definido como una puntuación en la escala modificada de Rankin de 0 a 2 puntos). Nos encontramos con los siguientes resultados:

Tabla 9 - Resultado clínico en función de la recanalización

	Buen resultado clínico mRS a los 90 días (0-2)	Mal resultado clínico mRS a los 90 días (3-6)
Buena Recanalización TICI (2b-3)	41	27
Mala Recanalización TICI (0-2a)	4	32

Se utilizó el test de Chi² para estudiar la relación entre la recanalización y el resultado clínico obteniendo una asociación significativa. Lo que implica que un buen resultado en la arteriografía se asocia con un buen resultado clínico a los 90 días ($p < 0,001$), confirmando la eficacia clínica de la técnica.

- Otras variables que afectan al resultado clínico

La tasa de recanalización es la principal variable que afecta al resultado clínico, aunque no es la única, ya que muchas otras variables han demostrado ser factores independientes en el resultado final como pueden ser la severidad del infarto, la edad, la hipertensión o los niveles de glucemia.

El estudio STAR evaluó el uso del rt-PA intravenoso en la práctica clínica. En este estudio se definieron como predictores de un buen resultado clínico la edad menor de 85 años, un NIHSS menor de 10, una menor presión arterial al diagnóstico y la ausencia de anomalías en el TC basal (95).

La edad es factor predictor de buen resultado si el paciente es joven y de más riesgo de hemorragia si el paciente es mayor, aunque esto último es más controvertido (96,97).

La hiperglucemia también es un factor pronóstico importante, ya que la hiperglucemia durante el ictus provoca un peor resultado clínico (98) y una peor tasa de recanalización (99).

En nuestro estudio tenemos 27 pacientes con una buena recanalización pero con un mal resultado clínico, este dato se debe a distintos factores. que se pueden ver resumidos en la tabla 10:

Tabla 10 - Pacientes con mal resultado clínico a pesar de una buena recanalización

Caso	Edad	ASPECTS	Retraso	Colaterales	Duración	Hemorragia	Infarto	Otras
1								Afectación de cápsula interna
2						IH2	Crece	
3		<6		0-25%				
4			>480			HP2		
5		<6					Crece	
6	>80 a	<6		0-25%			Crece	
7	>80 a					HSA		
8						HP2		
9					>90 min			
10						HP2		

Tabla 10 - Pacientes con mal resultado clínico a pesar de una buena recanalización

Caso	Edad	ASPECTS	Retraso	Colaterales	Duración	Hemorragia	Infarto	Otras
11					>90 min	HP2		
12					>90 min	PH1		
13			>480					
14						HP2		
15			>480			HP2		
16				0-25%				
17		<6		0-25%		IH2	Crece	
18					>90 min	HP2	Crece	
19								Rankin no neurológico (FX de cadera)
20								Inexplicable
21	>80 a		>480		>90 min			
22		<6			>90 min		Crece	
23			>480		>90 min			
24		<6				IH2		
25	>80 a							
26		<6				HSA		
27								Afectación de la cápsula interna

Podemos observar como sólo en un caso no se encuentra una razón que explique el resultado clínico, mientras que en el resto siempre se puede explicar por algún motivo como puede ser una edad mayor a 80 años, una puntuación en el último ASPECTS realizado menor a 6, un retraso mayor a 480 min (8 horas), una ausencia de colaterales, un procedimiento complicado (mayor a 90 minutos de duración), la aparición de una hemorragia postprocedimiento, la afectación en el estudio inicial de la cápsula interna o la aparición de alguna complicación no neurológica que afecte a la escala de Rankin.

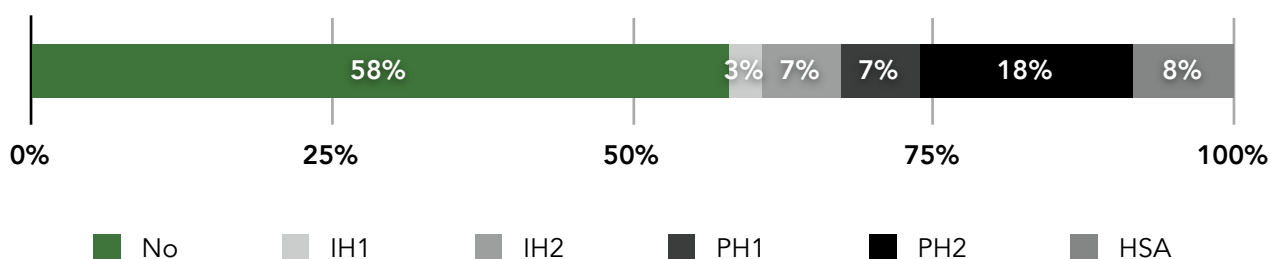
► Seguridad de la técnica

Se midió la seguridad de la técnica valorando la tasa de complicaciones durante el procedimiento y la tasa de hemorragia a las 24 horas.

Durante el procedimiento se produjeron 2 roturas de vaso, una de ellas secundaria a un aneurisma distal al trombo desconocido. Otra complicación observada fue una disección de carótida interna por la guía al realizar el cateterismo diagnóstico .

De los 107 pacientes del grupo de circulación anterior 62 no presentaron ninguna complicación hemorrágica en la TC a las 24 horas. Los 45 que presentaron alguna alteración catalogada como complicación hemorrágica se distribuyeron de la siguiente manera: 3 IH1, 7 IH 2, 7 PH1 y 19 PH2. También se produjeron 9 HSA. De todos ellos sólo 13 presentaron un empeoramiento sintomático secundario a esta complicación hemorrágica. Por tanto la tasa de transformación hemorrágica fue del 42% (IC95%: 33,2-52,8%) y la de hemorragia sintomática del 12,1%.

Figura 28 - Tasa de transformación hemorrágica en circulación anterior



Se analizó la posible asociación entre el resultado del procedimiento intervencionista y la presencia de una transformación hemorrágica utilizando el test de Chi². El resultado del procedimiento intervencionista y la presencia de hemorragia sintomática se asociaron estadísticamente, utilizando el estadístico de Fisher ($p=0,003$), por tanto un buen resultado en la angiografía protege de la aparición de una transformación hemorragia sintomática tras un ictus agudo tratado con terapia endovascular.

- **Resultados en ictus de circulación posterior.**

- **Descripción de la muestra**

35 pacientes fueron enviados a nuestro centro desde las unidades de ictus por presentar una obstrucción de una arteria de la circulación posterior.

De los 35 pacientes un caso debe ser excluido de cualquier análisis porque al realizar la arteriografía se confirmó la muerte encefálica del paciente. Por tanto a partir de este momento nos referiremos a 34 pacientes.

De los 34 pacientes 10 recibieron tratamiento intravenoso previo, de los cuales 4 fueron tratados en el Hospital Clínico y 6 en los centros de referencia.

En los 24 pacientes en los que se realizó tratamiento intra-arterial como primera opción en 8 fue porque el paciente se presentó fuera de la ventana terapéutica de tratamiento intravenoso (más allá de 4,5 horas), en 2 pacientes se indicó por exceso de anticoagulación (INR>1,7), 1 paciente sufrió un ictus previo, en 3 casos se indicó por la gravedad del cuadro (NIHSS>25) o la necesidad de intubación y en el resto se indicó por otras causas (infartos recientes, cirugías mayores...), como se puede observar en la siguiente tabla:

Tabla 11 - Causas de tratamiento endovascular en pacientes con ictus de circulación posterior.

Causa	Número de pacientes
Rescate tras fracaso de IV	10
Fuera de tiempo	8
Anticoagulación	2
Ictus previo	1
IOT o alta puntuación en la escala NIHSS	3
Otras (infartos recientes, cirugía mayor...)	10

La gravedad de la clínica se midió con la escala NIHSS. En 10 pacientes no se valoró correctamente por la intubación, pero en los 24 restantes se observó una mediana de 16 (rango intercuartílico de 7,5-29,5) con una media de 17,5.

La media de retraso del procedimiento fue de 366 minutos con una mediana de 274 min (rango intercuartílico de 224-452). En 8 pacientes el inicio era desconocido y se trataron como ictus del despertar.

- Dispositivos utilizados

Se realizaron arteriografías a los 34 pacientes pero sólo se realizaron tratamientos en 32 pacientes. En los dos pacientes restantes se decidió no actuar por encontrar una estenosis displásica a lo largo de todo el sistema vertebrobasilar en un caso y por migración de trombo a rama distal en el segundo caso. De estos 32 pacientes que recibieron tratamiento intra-arterial en 25 casos se utilizó un dispositivo extractor de segunda generación (18 Solitaires, 2 pReset, 1 ReVive y 4 combinaciones), en 4 casos se utilizó la disrupción mecánica con microcatéter y microguía y en 3 casos se colocó una prótesis endovascular intracraneal para solucionar la oclusión.

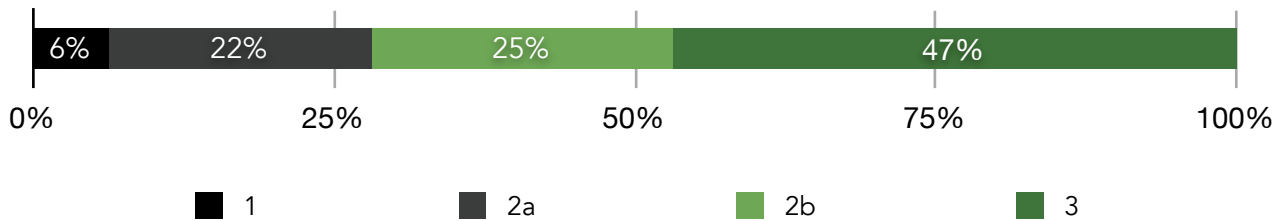
Como se puede ver en la siguiente figura:

En 10 pacientes se colocaron prótesis endovasculares para obtener la recanalización. En 3 pacientes de manera electiva debido a la morfología del vaso, en 2 pacientes tras el fracaso de la disrupción mecánica y en los 5 restantes tras el fracaso del dispositivo extractor.

- Éxito de la recanalización

El grado de recanalización se midió en los 32 pacientes en los que se empleó algún método de recanalización. Valorando la escala de TICl modificada con los siguientes resultados TICl 1 en 2 pacientes, TICl 2 en 15 pacientes (TICl 2a en 7 y TICl 2b en 8) y TICl 3 en 15 pacientes. Se estableció como punto de corte un TICl de 2b para considerar el resultado como óptimo por tanto se obtuvieron 23 (72%) de buenas recanalizaciones.

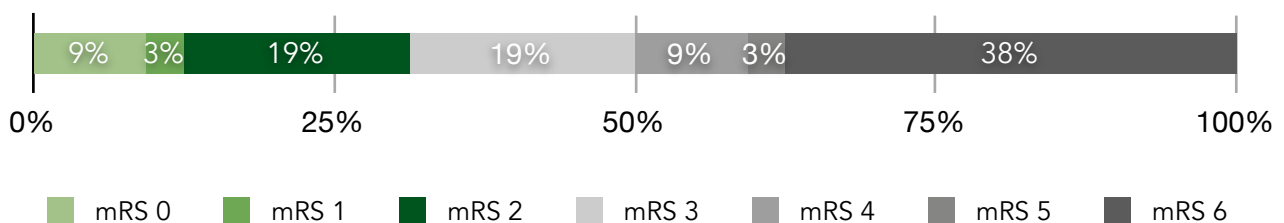
Figura 30 - TICI final en circulación posterior



► Eficacia clínica

Los resultados clínicos se midieron según la escala modificada de Rankin obteniendo los siguientes resultados, representados en la figura 31:

Figura 31 - Resultados clínicos en circulación posterior



Se obtuvo un buen resultado clínico en 10 pacientes (31,25% con mRS 0-2) y un mal resultado (mRS 3-6) en 22 pacientes (68,75%). La mortalidad del episodio medida a los 90 días fue de 12 pacientes (38%). Por tanto del 62% de pacientes que sobreviven al ictus la mitad presentaban una clínica leve sin necesidad de ayuda en su actividad diaria. La causa de la muerte fue el propio ictus en 10 casos mientras que en dos casos se consideró la hemorragia intracraneal como causa de muerte.

- Recanalización y resultado clínico

Con todos estos datos se realizó un análisis estadístico entre dos variables: el resultado del procedimiento intervencionista medido con la escala TICI y el resultado clínico medido con la escala modificada de Rankin. Ambas variables fueron agrupadas en un resultado bueno (TICI 2b-3 o mRS 0-2, respectivamente) o malo. Se realizó un test de Chi², aunque al encontrarse una de las casillas con un resultado esperado menor a 5 se recurrió al test de Fisher. Donde se obtuvo un resultado significativo ($p=0,006$).

Concluyendo que un buen resultado en el procedimiento intervencionista se asocia de manera estadísticamente significativa a un buen resultado clínico a los 90 días, demostrando por tanto la eficacia de esta técnica en circulación posterior.

Tabla 12 - Recanalización y resultado clínico en circulación posterior

	Buen resultado clínico mRS a los 90 días (0-2)	Mal resultado clínico mRS a los 90 días (3-6)
Buena Recanalización TICI (2b-3)	10	13
Mala Recanalización TICI (0-2a)	0	9

Se puede ver como en 13 pacientes se obtuvo un buen resultado angiográfico pero una mala respuesta clínica, lo que se puede deber a que 4 de ellos se presentaron como ictus del despertar o de inicio desconocido (los otros 4 de inicio desconocido tuvieron tanto mala recanalización como mala clínica), 2 presentaron una complicación infecciosa grave, 1 sufrió un infarto maligno, 1 se realizó con 600 minutos de retraso (10 horas) y en los otros 5 no se encontró explicación (aunque la puntuación en la escala de Rankin de 4 de estos pacientes fue de 3).

► Seguridad de la técnica

Para analizar la seguridad de la técnica se estudió la presencia de complicaciones y de transformaciones hemorrágicas a las 24 horas.

En caso se produjo una rotura de vaso con extravasación de contraste en un paciente, complicación secundaria al tratamiento.

Para conocer el grado de seguridad de la técnica lo primero que se realizó fue un análisis epidemiológico de la tasa de hemorragia y descriptivo de los tipos de hemorragia encontrados, utilizando los criterios del ECASS (100).

De los 32 pacientes estudiados se observó transformación hemorrágica en 3 (9,4%; IC95% de 1,9 a 23,7%), en 1 se observó una hemorragia tipo IH2 y en 2 se produjo un hematoma intraparenquimatoso HP2. Estos dos últimos pacientes fueron los que hicieron

una transformación hemorrágica sintomática. Por tanto en circulación posterior se presentó una tasa de transformación hemorrágica del 8,8 % y sintomática del 5,8%.

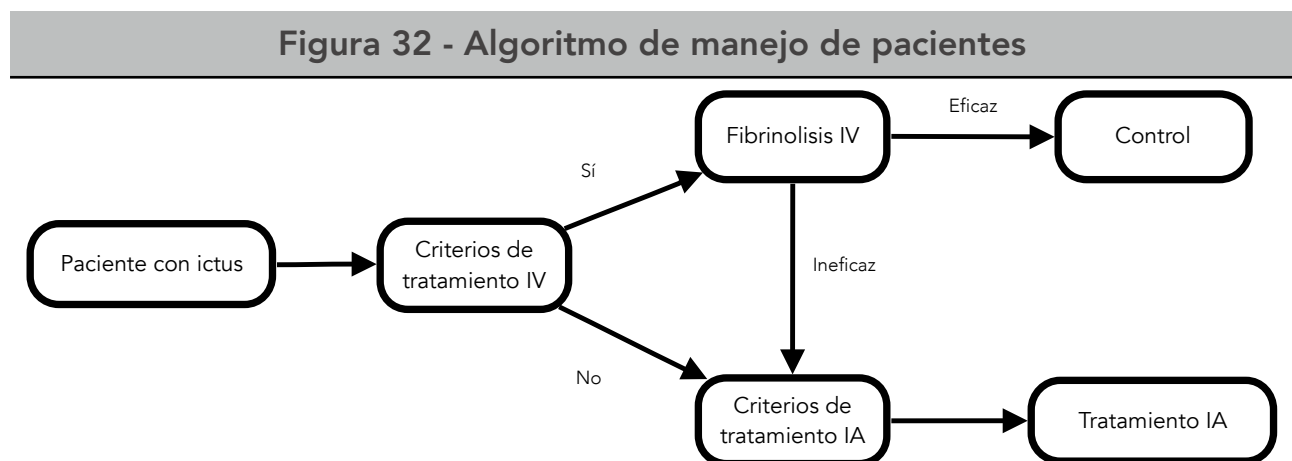
Si analizamos la relación entre el resultado del procedimiento intervencionista y la tasa de transformación hemorrágica en estos pacientes no se identifica asociación entre un buen resultado arteriográfico y una ausencia de transformación hemorrágica ($p=0,073$ con el test exacto de Fisher) probablemente secundario al pequeño tamaño muestral que impide demostrar la asociación, por que como se puede observar en la siguiente tabla las transformaciones hemorrágicas sintomáticas se produjeron en los pacientes no recanalizados:

Tabla 13 - Eficacia de la recanalización y hemorragias en circulación posterior

	No hemorragia sintomática	Hemorragia sintomática
Buena Recanalización TICI (2b-3)	23	0
Mala Recanalización TICI (0-2a)	7	2

Comparación de la técnica con los resultados observados en la literatura

El tratamiento estándar del ictus es la fibrinólisis intravenosa y el tratamiento endovascular arterial queda reservado para los pacientes a los que no se les puede aplicar este tratamiento o este tratamiento fracasa. Por tanto no podemos comparar el tratamiento intra-arterial de manera directa con la terapia endovenosa porque las poblaciones no son comparables, como se ve resumido en la siguiente figura:



Por este motivo hemos comparado nuestros resultados con los principales estudios que analizaban una población similar, con criterios de exclusión para terapia endovenosa o tras el fracaso de esta.

• Estudios incluidos en la comparación

▸ Merci

Otra serie de estudios conocida es la realizada utilizando el primer extractor de trombos aceptado en estados unidos, el Merci. Con dos estudios conocidos:

- MERCI (61): En este estudio se analizaron 151 pacientes en dos fases distintas, con los mismos criterios de inclusión que suponían pacientes con entre 3 y 8 horas de evolución del ictus o entre 0-3 horas con contraindicación para el tratamiento intravenoso. Habría que recalcar que uno de los criterios de exclusión es la presencia de una lesión en

tandem. Por tanto aunque la selección de la muestra no es idéntica a la nuestra se aproxima de una manera aceptable. En este estudio se estudió el dispositivo Merci, realizando hasta 6 pasadas por procedimiento y si no se consiguió recanalizar el vaso se acompañó de tratamiento fibrinolítico IA. La tasa de recanalización obtenida únicamente con Merci fue del 57% mientras que en los que requirieron tratamiento conjunto (por tanto el Merci no logró recanalizar) se alcanzó una tasa del 33%, lo que indica que estos pacientes "resistentes" al Merci debían tener algún factor que dificultaba la recanalización como puede ser una aterosclerosis subyacente. Se obtuvo un buen resultado clínico ($mRS \leq 2$ a los 90 días) del 27,7%, con una tasa de hemorragias sintomática del 7,8% y asintomática del 27,7% (total del 37,5%) y una mortalidad a los 90 días del 43,5%.

- Multi-MERCI (62): Se incluyeron 164 pacientes. En este caso no sólo se trataron los pacientes con una contraindicación para la terapia IV sino que además se añadieron pacientes con fracaso de la terapia IV (el 29% del total de los pacientes). Se utilizaron dos extractores de trombo, el Merci clásico y el L5, que fue la evolución del Merci. La tasa de recanalización con el L5 sólo fue del 57,3% mientras que el de la terapia combinada con el Merci o con fibrinolítico IA fue del 69,5%. Se obtuvo un buen resultado clínico ($mRS \leq 2$ a los 90 días) en el 36% de los pacientes, con una tasa de transformación hemorrágica del 40,3% (sintomática en el 9,8%) y una mortalidad a los 3 meses del 34%.

► Penumbra

Hasta ahora hemos analizado estudios en los que se utilizaban dispositivos extractores de trombo. Pero no podemos olvidar de la aspiración del trombo, sistema utilizado por Penumbra para recanalizar el vaso. En el estudio que demuestra la utilidad de este dispositivo (58) se analizó la tasa de recanalización (medida como TIMI 2 o 3) y el resultado clínico ($mRS \leq 2$ a los 30 días). El estudio se planeó para reclutar 30 pacientes aunque sólo se incluyeron 23 pacientes debido a la gran tasa de recanalización obtenida en estos. Los pacientes debían de tener una contraindicación para tratamiento IV, bien por el tiempo transcurrido o por otras causas y nunca sobrepasar las 8 horas. Se incluyeron 6 pacientes como rescates tras tratamiento IV. La tasa de recanalización fue del 100% de los pacientes en los que se pudo acceder al vaso (20 de 23). En los 20 pacientes tratados se obtuvo un buen resultado clínico ($mRS \leq 2$ a los 30 días) del 35% y una tasa de hemorragias del 40% (sintomáticas el 10%).

► **SARIS (Stent-assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke)**

Evaluó la utilidad de la colocación de prótesis endovasculares para recanalizar el vaso (101). Los criterios de inclusión incluyen trombos menores a 14 mm de longitud, menos de 8 horas de evolución, NIHSS mayor a 8 y la contraindicación o fallo del tratamiento fibrinolítico. En este estudio se utilizaron el Wingspan (Boston Scientific, Natick, MA, USA) y el Enterprise (Cordis, Bridgewater, NJ, USA), para obtener una recanalización óptima del 100% y unos resultados clínicos a los 90 días espectaculares que llegan al 60% de $mRS \leq 2$. Este dato se puede deber a una buena selección de la muestra que no incluyó lesiones en tándem y sólo una carótida terminal. El problema que arroja este estudio es la necesidad de administrar una terapia antiagregante agresiva tras la colocación del prótesis endovascular, en pacientes con riesgo de hemorragia por su enfermedad de base.

► **SWIFT (Solitaire FR with the intention of Thrombectomy)**

Es el primer estudio que comparó dos métodos mecánicos de recanalización intra-arterial (68). Midió la eficacia comparada entre el Merci y el Solitaire (ev3, Irvine, CA, USA). Incluyó pacientes con un NIHSS entre 8-30 que no eran candidatos a terapia endovenosa o en los que la terapia fracasó. El estudio se detuvo antes de tiempo porque los resultados del Solitaire eran claramente superiores tanto en recanalización (60% frente a 24,1%) como en supervivencia (17,2% frente a 38,2%).

► **STAR (Solitaire FR Thrombectomy for acute revascularization)**

Es un estudio prospectivo con una rama de tratamiento para evaluar el tratamiento con el dispositivo Solitaire FR (ev3, Irvine, CA, USA) (78). Se incluyeron 202 pacientes de 14 centros, que se presentaron con un ictus de circulación anterior de menos de 8 horas de evolución con una contraindicación para el tratamiento intravenoso o tras el fracaso de este. El 82% de los vasos fueron ACM y el 18% restante carótidas. Se obtuvo una tasa de recanalización (medida como TICI de 2b o 3) de casi el 80% con un buen resultado clínico ($mRS \leq 2$ a los 90 días) del 57,9%.

► TREVO 2 (Thrombectomy Revascularization of Large Vessel

Occlusions in Acute Ischemic Stroke)

Estudio realizado para probar la eficacia del dispositivo Trevo (Concentric Medical Inc, Mountain View, CA) (102). Es un estudio con dos ramas de tratamiento que compara el Merci con el Trevo, se seleccionaron pacientes con un ictus agudo con oclusión probada de un vaso proximal en los que el tratamiento intravenoso había fracasado o no se podía administrar.

El 76% de los vasos fueron arterias cerebrales medias (60% M1 y 16% M2), con un 16% de carótidas y un 8% de basilares. Por tanto, aunque es el estudio más similar al nuestro, la distribución de vasos es ligeramente diferente.

Obtuvieron una recanalización (TICI 2 o 3) del 60% para el Merci y del 86% para el Trevo, con un buen resultado clínico a los 90 días del 22% para el Merci y del 44% para el Trevo, la tasa de complicaciones hemorrágicas fue del 55% para el Merci (2% sintomáticas) y del 45% para el Trevo (4% sintomáticas).

► PROACT-II (54)

El PROACT-II es un estudio de gran importancia ya que es el primero que compara la terapia intra-arterial frente al placebo. Hay que tener en cuenta que, a pesar de no ser la mejor técnica intra-arterial, es la única que tiene un estudio frente a placebo, porque cuando se desarrollaron los extractores de trombo no se podía comparar con placebo por razones éticas.

Se realizó en 54 centros incluyendo a 180 pacientes con un ictus de menos de 6 horas de evolución. Se dividieron los pacientes en dos grupos por aleatorización, el grupo de r-proUK intra-arterial más heparina y el grupo de heparina sola. La variable principal medida fue la puntuación en la escala modificada de Rankin a los 90 días y las variables secundarias la tasa de recanalización y la hemorragia intracraneal.

La gravedad mediana de los pacientes fue de 17 puntos en la escala de NIHSS por lo que es el estudio que presentaba mayor gravedad hasta el momento. Conviene resaltar que

el procedimiento intra-arterial sólo benefició a los pacientes con una puntuación mayor a 10 en la escala de NIHSS.

Los resultados de este estudio muestran que es una terapia eficaz al conseguir mejor resultado clínico que el placebo. Además es una terapia que consigue mejores tasas de recanalización completa. Se observaron diferencias en la tasa de hemorragia, aunque estas no fueron significativas el valor de la p ($p=0,06$) indica que está próximo a la significación.

Este estudio permite asegurar que la administración de fibrinolítico intra-arterial es útil en las primeras 6 horas de evolución del infarto, siempre que la gravedad del episodio sea mayor a 10 puntos en la escala NIHSS. Aunque evidentemente se necesitan técnicas más rápidas, que se desarrollaron a lo largo de los siguientes 10 años.

Los problemas del estudio se derivan fundamentalmente de la técnica, ya que la infusión intra-arterial se realizó a lo largo de dos horas y por tanto retrasando la apertura del vaso. Para homogeneizar los pacientes no se permitió el uso de técnicas de ruptura mecánica del trombo.

Por los motivos expuestos se ha considerado oportuno eliminar este estudio de la comparación ya que no se enfrentaba a una muestra similar a la de nuestra población.

• Comparación de la eficacia

- Comparación de las muestras

Se compararon los resultados obtenidos en nuestro trabajo con los encontrados en los principales estudios publicados en la literatura sobre trombectomía mecánica y que trataron a una población similar a la nuestra como se ha expuesto en el apartado de resultados. Podemos resumir los resultados en las dos siguientes tablas(14 y 15), la primera que hace referencia a los datos de la muestra y la segunda hace referencia a los resultados.

Tabla 14 - Resultados de la literatura (I)

Estudio	Circulación	Porcentaje de carótidas/tándem	Tamaño	Edad media	NIHSS basal	Tiempo hasta inicio de tratamiento (Mediana)
Merci	Todas	32% / 0%	151	68±16	20	260
Multi-Merci	Todas	33% / 0%	164	67±15,5	19	260
Penumbra	Vasos accesibles	33% / 0%	21	60±18	21	¿?
SARIS	Todas	1% / 0%	20	63±18	14	313
SWIFT	Todas	25% / 0%	55 (Merci)	67±11,1	18	319
		21% / 0%	58 (solitaire)	67±12	18	293
STAR	Anterior	18% / 0%	202	68,4±12,5	17	202
Trevo 2	Todas	19% / 0%	90 (Merci)	67±14,7	18	252
		16% / 0%	88 (Trevo)	67,4±13,9	19	282
HCSC	Ambas	21,1% / 16%	142	62±14,9	19	282
	Anterior	22% / 25%	107	62,9±14,8	19	282

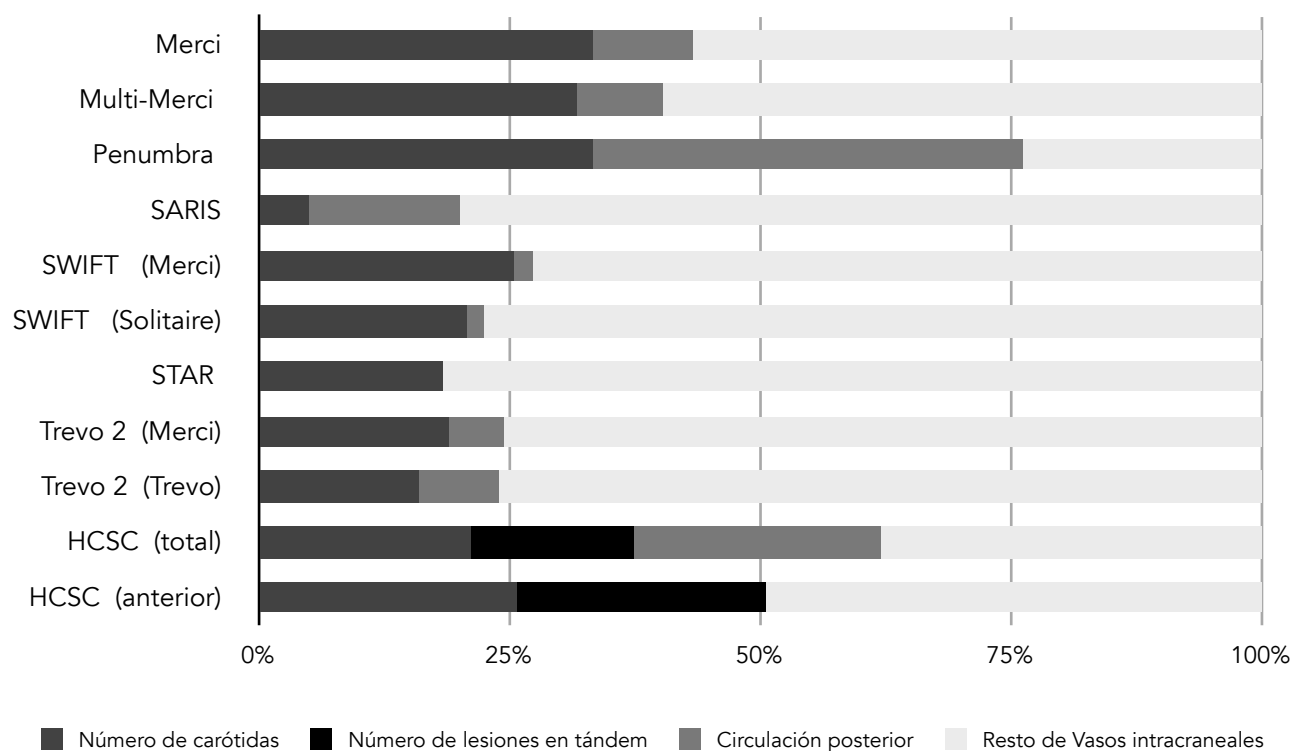
En esta primera tabla de datos sobre la población se puede observar como nuestra muestra tiene una gravedad clínica evaluada según la escala del NIHSS muy similar a los estudios publicados, exceptuando el SARIS, que presentaba una gravedad menor, probablemente debida a la ausencia de oclusiones graves (tándem o basilares) o completas de circulación anterior (sólo hay una carótida común en dicha serie).

Los tiempos hasta el inicio del tratamiento son similares en nuestro estudio y en la literatura, al igual que los tamaños muestrales son bastante similares.

Tanto la edad media como la desviación típica de la edad son similares entre todos los estudios.

Por tanto nos encontramos a pacientes que son muy similares tanto en gravedad, como en edad como en tiempo de evolución del infarto. La única diferencia importante que podemos apreciar es la distribución de los vasos ocluidos que en nuestro caso es distinta por tener un importante porcentaje de carótidas terminales y sobretodo de lesiones en tándem, como se puede observar en la siguiente figura:

Figura 33 - Distribución de vasos en cada estudio



- Comparación de los resultados

En la siguiente tabla se puede observar los resultados obtenidos con cada dispositivo:

Tabla 15 - Resultados de la literatura (II)

Estudio	Dispositivo	Recanalización (TICI 2-3)	mRS 90 días (% mRS≤2)
Merci	Merci	57,00%	27,70%
Multi-Merci	Merci y L5	69,50%	36,00%
Penumbra	Penumbra	100,00%	35%(30 días)
SARIS	Prótesis Endovascular Wingspan o Enterprise	100,00%	60,00%
SWIFT	Merci	30,0%	33,30%
	Solitaire	69,0%	58,20%
STAR	Solitaire	95,00%	57,90%
Trevo 2	Merci	60,00%	22,00%
	Trevo	86,00%	40,00%
HCSC	Todos los vasos	84,00%	40,100%
	Circulación anterior	83,00%	44,300%

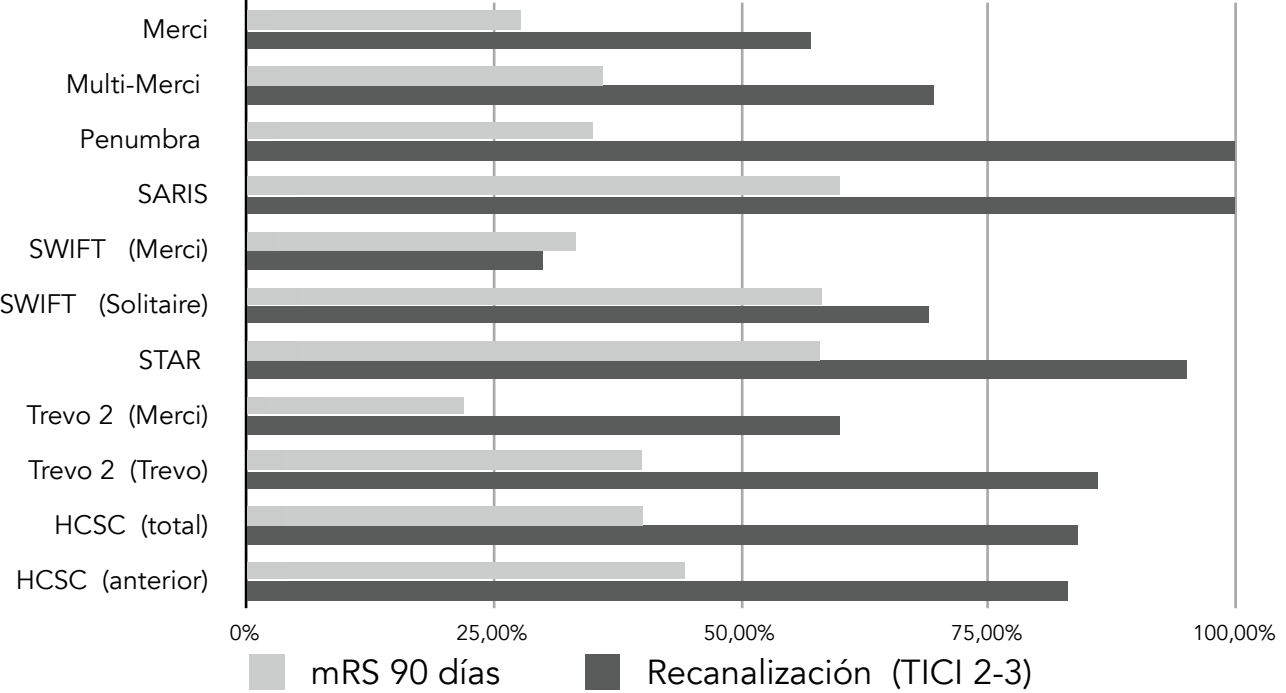
La principal dificultad para la comparación de la eficacia clínica de nuestro estudio frente a la literatura consultada es la gran variabilidad que existe en la denominación de una

buena recanalización. Los estudios más antiguos consideraban una buena recanalización aquella con un TICI mayor o igual a TICI 2a, mientras que los más recientes, con dispositivos más eficaces, consideran el buen resultado a partir de TICI 2b. Se pudo recopilar la información de todos los estudios fijando el límite en TICI 2a, por tanto para esta comparación con la literatura de las tasas de recanalización se ha considerado el límite como TICI 2a.

En la tabla hemos representado los dos valores que se obtuvieron en nuestra muestra y se puede confirmar que nuestra tasa de recanalización es similar a la de los estudios publicados. Los dos estudios con mejor tasa de recanalización no serían comparables ya que seleccionaron su muestra con criterios de inclusión favorables al tratamiento experimental, en el caso del estudio Penumbra sólo se incluyeron los pacientes en los que se pudo acceder al trombo y en el estudio SARIS sólo los pacientes con una longitud de trombo adecuada para el tratamiento con prótesis endovascular.

La comparación entre la eficacia clínica y la tasa de recanalización se puede ver resumida en la siguiente gráfica:

Figura 34 - Comparación entre recanalización y resultado clínico



Se puede ver en gris oscuro la gráfica que indica la tasa de buenas recanalizaciones (TICI 2-3) y en gris claro la tasa de buenos resultados clínicos (mRS90: 0-2). Exceptuando el estudio SWIFT, que obtiene unas tasas de recanalización muy bajas con el Merci, en el resto se observa una relación directa entre recanalización y buen resultado clínico

Se puede observar que tanto nuestra tasa de recanalización como la eficacia clínica están en el punto medio respecto a los otros estudios incluidos. Por tanto se puede asumir que nuestros resultados son comparables a los publicados en la literatura a pesar de tener una mayor proporción de afectación de carótidas y lesiones en tándem.

- Comparación de la seguridad

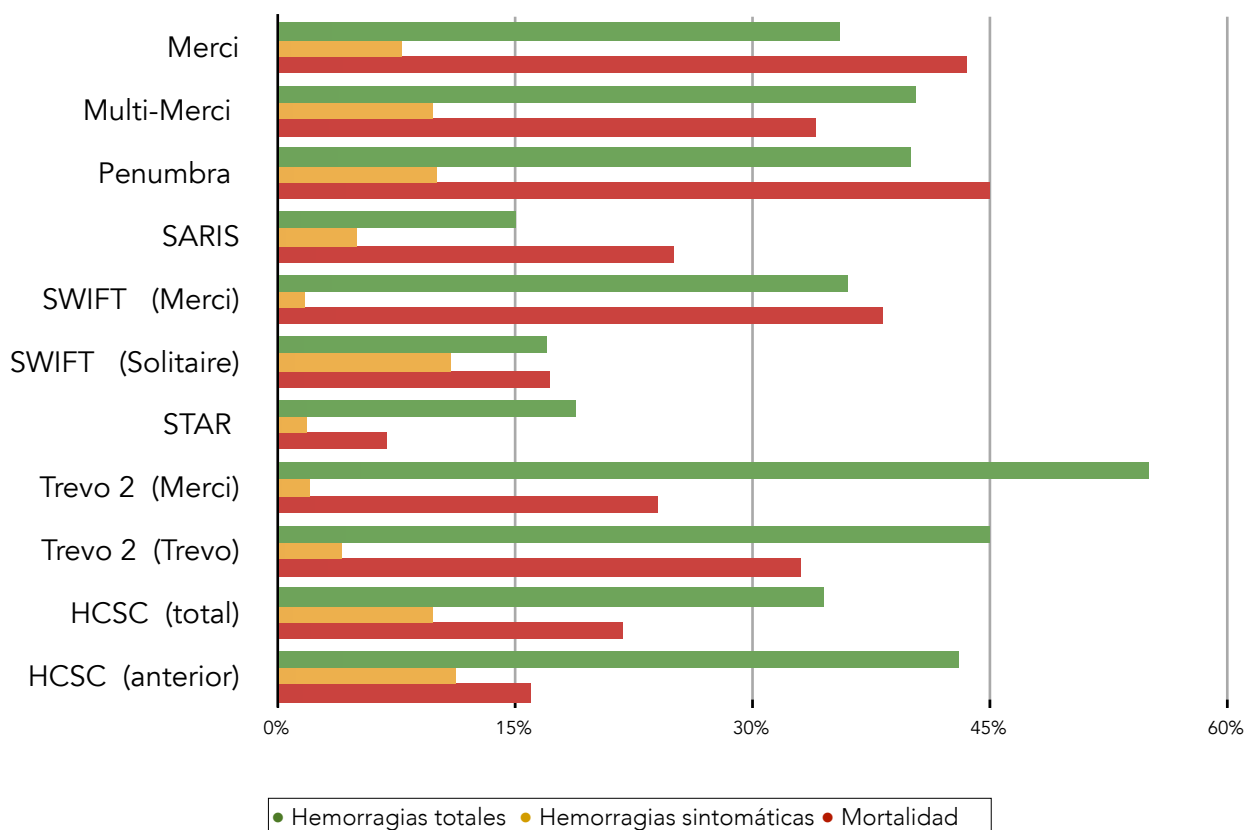
Otro de los objetivos del estudio es comprobar la seguridad de la técnica. Para ello se decidió valorar la presencia de hemorragia intracraneal tras el procedimiento dividiendo los tipos de hemorragias según la clasificación empleada en el ECASS y además valorando si dichas hemorragias fueron sintomáticas o no (aumento de más de 4 puntos en la escala NIHSS). La otra variable que utilizaremos para la valoración de la seguridad de la técnica será la mortalidad.

En la siguiente tabla se puede observar como nuestras tasas de hemorragia se sitúan entre las más altas, mientras que la mortalidad está situada en la parte media de la distribución de los distintos estudios:

Tabla 16 - Resultados de la literatura (III)

Estudio	Dispositivo	Tasa de hemorragia	Hemorragia sintomática	Mortalidad
Merci	Merci	35,500%	7,800%	43,500%
Multi-Merci	Merci y L5	40,300%	9,800%	34,000%
Penumbra	Penumbra	40,000%	10,000%	45,000%
SARIS	Prótesis Endovascular Wingspan o Enterprise	15,000%	5,000%	25,000%
SWIFT	Merci	36,000%	1,700%	38,200%
	Solitaire	17,000%	10,900%	17,200%
STAR	Solitaire	18,800%	1,800%	6,900%
Trevo 2	Merci	55,000%	2,000%	24,000%
	Trevo	45,000%	4,000%	33,000%
HCSC	Todas	34,500%	9,800%	21,800%
	Circulación anterior	43,000%	11,200%	16,000%

Figura 35 - Comparación de tasas de hemorragia y mortalidad con la literatura



En la figura 35 podemos observar como tanto nuestra muestra restringida a la circulación anterior como la muestra total presentan unas tasas aceptables tanto de hemorragia sintomática como de mortalidad, a pesar de presentar un número de hemorragias totales en el limite superior en relación a los estudios incluidos en la comparación.

Impacto en el resultado final

A continuación se realizará un análisis de distintas variables que pueden influir en el resultado final según la evidencia encontrada en la literatura, estas variables están destinadas a la valoración de la circulación anterior por lo que restringiremos este análisis a los 107 pacientes con obstrucción de un vaso de la circulación anterior.

• Éxito de la recanalización

La recanalización del vaso es la principal variable que modifica la respuesta clínica tanto en territorio anterior como en posterior, como ya se ha explicado en este estudio. Por tanto es importante conocer las variables que se asocian a una mejor recanalización, porque es el principal objetivo de la técnica. Primero realizaremos un análisis por pareja de las variables y al final un análisis multivariable.

Hemos decidido analizar las siguientes variables en cuanto a su capacidad para predecir la recanalización:

- Características del trombo
 - La presencia de una hiperdensidad arterial .
 - El retraso de la arteriografía, puede inferir la composición del trombo.
 - La localización del trombo.
- Variables dependientes del procedimiento o del paciente.
 - Edad del paciente, ya que cuanto más edad tenga el paciente la elongación vascular es más acusada y se dificulta el procedimiento.
 - Presencia de fibrinólisis previa que puede favorecer la lisis parcial del trombo.

- **Hiperdensidad Arterial como predictor de la recanalización**

El signo de la cerebral media densa es un conocido factor de mal pronóstico en los pacientes con un ictus agudo (15) que en esta tesis hemos querido analizar

De los 107 pacientes con una oclusión arterial de territorio anterior se incluyó a 92 para este análisis, los 15 pacientes no incluidos eran pacientes sin un TC de cráneo basal disponible en el momento del análisis debido a que se realizó en otro hospital.

De todos estos pacientes el 94,6% (87 pacientes) tenían una obstrucción de gran vaso y el resto 5,4% (5) de ramas secundarias o de arteria cerebral anterior. Si dividimos de manera más precisa la categoría del vaso ocluido, tendríamos 23 carótidas, 21 ACM-M1 en su porción proximal y 18 en la distal, 25 lesiones en Tándem con afectación de M1, 4 ACM-M2 y 1 ACA.

En los 92 pacientes en los que se pudo analizar la calidad del trombo medida como aumento de la densidad intravascular se encontraron 51 pacientes con hiperdensidad (58,5%) y 41 pacientes sin ella (41,5%). En los casos que presentaron una hiperdensidad arterial en la TC de cráneo inicial el éxito en la recanalización (TICI 2b o 3) se obtuvo en 29 pacientes (56,9%), en cambio en los pacientes que no presentaban ese signo el porcentaje de recanalización alcanza el 80,5% (33 pacientes) ($p=0,016$).

Tabla 17 - Relación entre la hiperdensidad intravascular y la recanalización		
	Hiperdensidad Arterial	No hiperdensidad arterial
Buena Recanalización TICI (2b-3)	29 (56,9%)	33 (80,5 %)
Mala Recanalización TICI (2a-0)	22 (43,1%)	8 (19,5 %)

Se crea un modelo de regresión logística para estudiar el efecto de la hiperdensidad arterial ajustando por el tratamiento fibrinolítico, que demuestra que la presencia de una hiperdensidad arterial se asocia a un peor pronóstico independientemente de la presencia de tratamiento intravenoso. Es 3,4 veces más probable obtener una mala recanalización si la ACM es densa independientemente del tratamiento fibrinolítico.

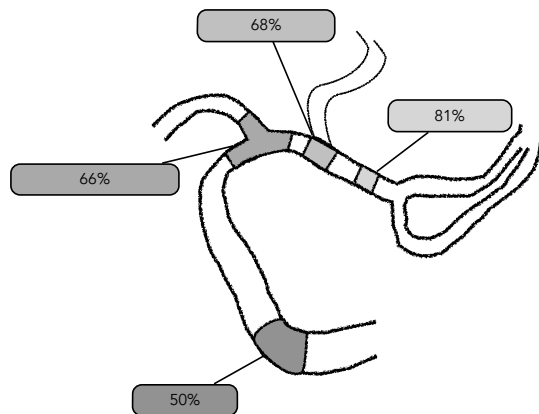
Por otro lado, la duración media del procedimiento en pacientes con hiperdensidad intravascular fue de 91 minutos y en pacientes sin ella fue de 52 min. En el análisis estadístico realizado con la prueba de la t de Student no se consiguió demostrar asociación significativa ($p=0,078$), aunque dado el valor límite de la p, suponemos que al aumentar el tamaño muestral esta relación se podría confirmar.

- Localización del trombo

Para valorar si la localización del trombo influye en la recanalización hemos decidido eliminar del análisis los vasos más distales debido al bajo número de casos.

Se analizaron las oclusiones en tándem, las carótidas terminales y las oclusiones de la ACM-M1 con la probabilidad de obtener una buena recanalización. No se vieron diferencias estadísticamente significativas entre la localización del trombo y el resultado en la recanalización en el test de Chi2 ($p=0,16$) aunque si en la relación lineal ($p=0,032$). Los porcentajes de buena recanalización en cada vaso son las siguientes:

Figura 36 - Tasas de recanalización según vaso



En el esquema adyacente se puede ver los porcentajes de buena recanalización alcanzadas tras el procedimiento (TICI 2b-3).

Se aprecia como asciende la tasa de recanalización a medida que el vaso es más distal, alcanzando el 81% en la ACM-M1 distal.

- Retraso del procedimiento

Estudiamos el retraso del procedimiento como posible variable asociada a la composición del trombo, intentando asociar un mayor retraso a una mayor dificultad de extracción.

No se ha encontrado relación significativa entre el retraso (edad del trombo) y los porcentajes de buena recanalización.

- Análisis multivariable para predecir la recanalización

Se utilizó la regresión logística para intentar predecir el resultado del procedimiento intervencionista en función de las variables que demostraron una mayor relevancia, por tanto se incluyeron la edad, la presencia del signo de la ACM densa, la existencia de fibrinólisis, la localización del trombo y el retraso.

La única variable que demostró mantener la asociación tras este análisis fue la ACM hiperdensa. Concluyendo que la presencia de una ACM hiperdensa supone 3,19 veces más riesgo de obtener un mal resultado angiográfico (IC95% 1,03-9,9;p=0,045).

• Resultado clínico

La recanalización del vaso es la principal variable relacionada con un buen resultado como se ha expuesto tanto en el territorio anterior como en el posterior. No obstante no es la única variable que influye en este resultado; nosotros hemos querido analizar las siguientes variables:

- La presencia de colaterales
- La hiperdensidad arterial
- Los tiempos empleados: Retraso, duración y retraso de recanalización.
- La edad y localización del infarto establecido.

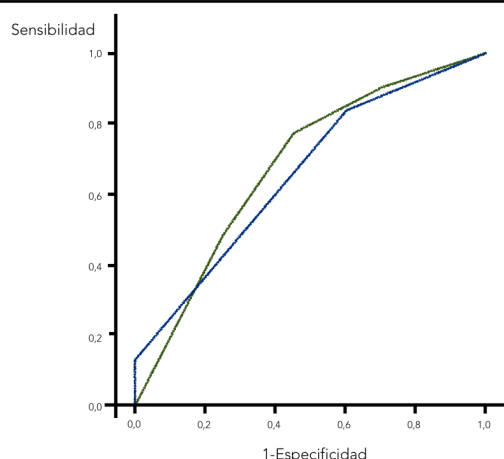
- Presencia de colaterales

Se encontró una relación lineal entre las colaterales valoradas por nuestro método y la clínica (p=0,036), lo que implica que cuanto mejor son las colaterales mejor tiende a ser el resultado clínico. Si dividimos las colaterales de nuestra clasificación en dos grupos (buenas o malas) se encuentra una asociación significativa entre unas colaterales buenas y un buen resultado clínico (p=0,037).

No se encontraron asociaciones significativas en el caso de las colaterales puntuadas con la clasificación de Tan.

Es cierto que nuestra clasificación se asocia estadísticamente con la clínica mientras que la de Tan no lo hace, sin embargo al realizar una regresión logística para predecir clínica no se encontraron diferencias: La clasificación de Tan tiene una sensibilidad del 83,9% y 40% de especificidad con un área bajo la curva de 0,661, mientras que nuestra clasificación tiene una sensibilidad es del 77,4% con un 55% de especificidad y un área bajo la curva de 0,681. (Fig. 37):

Figura 37 - Curva COR de la relación entre Colaterales y buena evolución clínica



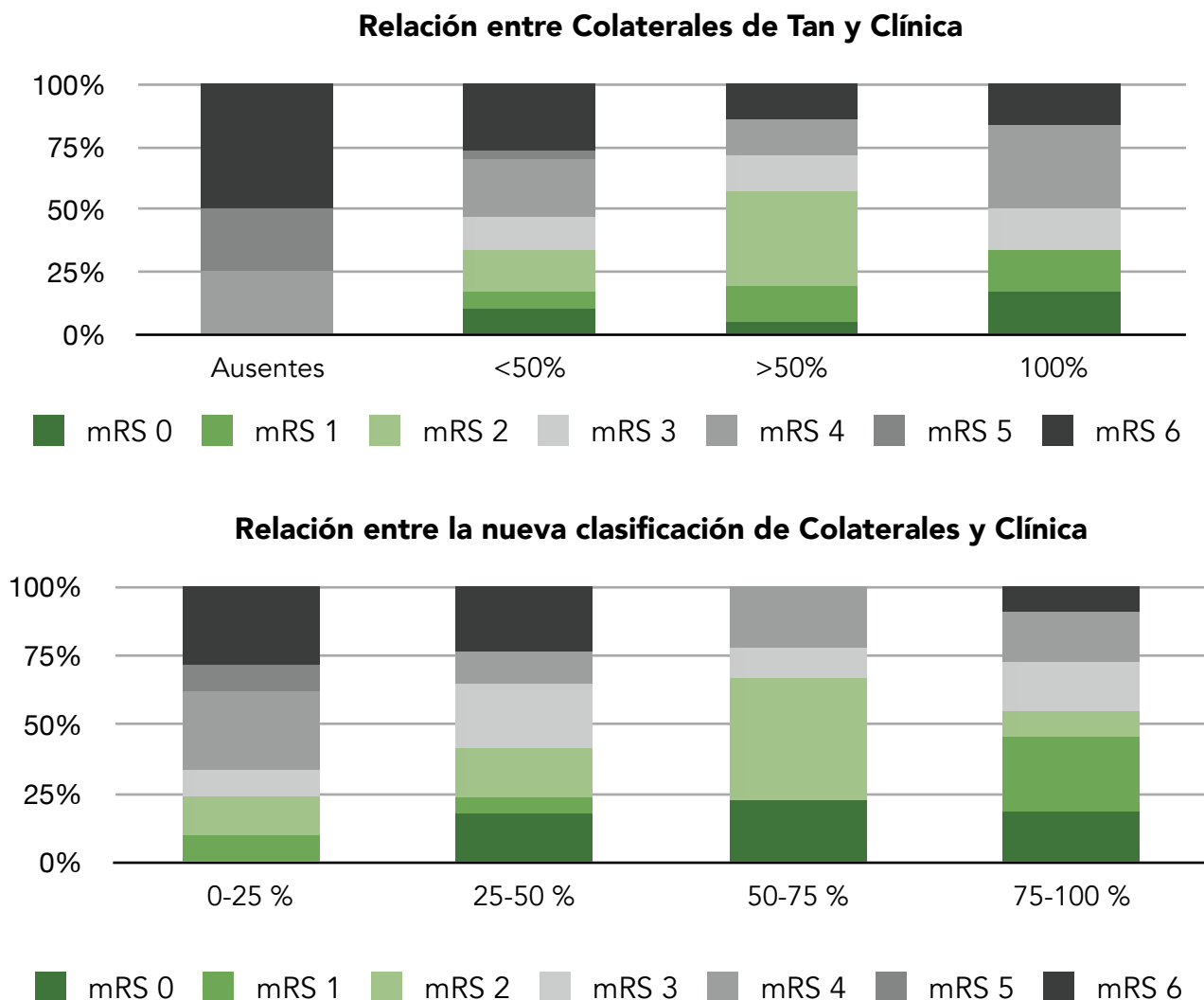
No se encontraron diferencias entre las áreas bajo la curva de ambas clasificaciones a la hora de predecir el resultado final. 0,661 en el caso de la clasificación de Tan y de 0,681 en el caso de la clasificación propuesta en esta tesis.

Línea azul: Curva COR de la clasificación de Tan para medición de una buena respuesta clínica.

Línea verde: Curva COR de la clasificación propuesta en esta tesis para medición de una buena respuesta clínica.

Si dividimos la evolución clínica en las seis categorías de la escala modificada de Rankin en vez de en buena o mala evolución clínica, obtenemos una asociación lineal entre las colaterales de ambas clasificaciones y la clínica expresada en la escala modificada de Rankin ($p=0,044$ para la clasificación de Tan y $p=0,006$ para la nueva clasificación), asumiendo que cuanto mejor son las colaterales mejor tiende a ser la evolución clínica, como se puede observar en la siguiente figura:

Figura 38 - Comparación entre las dos clasificaciones de colaterales y la evolución clínica



En ambas clasificaciones cuanto mejor son las colaterales mejor es el resultado clínico. Llama la atención que en ambos casos los buenos resultados descenden en los pacientes de la última categoría, que es la que presenta mejores colaterales. Esto se debe a los pocos pacientes que se encontraron en esa categoría (6 en la clasificación de Tan y 9 en la nueva) lo que hace a esta muestra muy sensible a los fracasos en la recanalización.

Considerando ambas variables como ordinales se realizó el test de la Rho de Spearman para medir la correlación entre las colaterales y la evolución clínica obteniendo un resultado significativo en ambos casos, aunque el coeficiente de correlación indicara una correlación débil. En el caso de las colaterales de Tan el coeficiente de correlación fue de -0,270 con una sigma bilateral de 0,035 y en el caso de la nueva clasificación el coeficiente fue de -0,380 con un sigma bilateral de 0,003).

- Hiperdensidad arterial como predictor del resultado clínico.

En cuanto a la hiperdensidad arterial, se ha encontrado una relación entre la presencia de este signo y una menor probabilidad de obtener un buen resultado tanto al alta como a los 90 días ($p=0,002$), definido como una puntuación en la escala modificada de Rankin de 3 a 6. Se pueden observar estos resultados en la siguiente tabla (Tabla 18):

Tabla 18 - Relación entre hiperdensidad arterial y buen resultado clínico

	Hiperdensidad Arterial	No hiperdensidad arterial	Significación
Buen resultado clínico al alta mRS al alta (0-2)	9 (16,4%)	18 (46,2%)	$p=0,002$
Buen resultado clínico a los 90 días mRS (0-2)	15 (27,3%)	22 (56,4%)	$p=0,004$

Se ha descrito que los trombos isodensos son ricos en fibrina (103) y por tanto serían más sensibles al tratamiento fibrinolítico. Por tanto la presencia de un tratamiento fibrinolítico previo puede actuar como factor de confusión en nuestro estudio, motivo por el que realizamos un análisis estratificado en función de si el paciente había recibido un tratamiento fibrinolítico previamente.

Se crea un modelo de regresión logística para estudiar el efecto de la ACM densa ajustando por el tratamiento fibrinolítico que demuestra que la presencia de una ACM densa se asocia a un peor pronóstico independientemente de la presencia de tratamiento intravenoso. Es 3,3 veces más probable tener mal pronóstico si la ACM es densa.

- Los "tiempos" como predictores del resultado clínico

Se analizó la relación existente entre el retraso en iniciar la arteriografía y su impacto en el resultado clínico medido como buena o mala clínica en función de si puntuaba menos o más que 2 en la escala de Rankin modificada. Se realizó el análisis estadístico con la t de student obteniendo un valor de la t de 0,475 con 95 grados de libertad (en 12 pacientes el TICl no era valorable) obteniendo una significación de 0,636. Por tanto no se encontró relación entre el tiempo de retraso y la evolución clínica.

Se decidió agrupar a los pacientes por intervalos de tiempo basados en la literatura para conocer su comportamiento. Se dividieron los grupos en menos de 180 minutos, entre

181 y 270 minutos y más de 271 minutos. Se comparó con la clínica, la evolución del infarto y el resultado del procedimiento intervencionista utilizando el test de Chi². No se encontraron asociaciones significativas entre ninguna de las variables estudiadas.

En cambio si que se obtuvo una relación significativa entre la duración del procedimiento y el resultado clínico, siendo más probable obtener un mejor resultado cuanto menor era la duración del procedimiento ($p < 0,001$).

Al realizar el test de la t de Student no se encontró relación entre el retraso de apertura y la evolución clínica, aunque la p alcanzó un nivel de 0,077 lo cual indica que probablemente aumentando la muestra se consiga demostrar esta relación.

Este dato es sorprendente ya que el tiempo ha sido el principal factor encontrado en la literatura, por este motivo hemos decidido analizar los resultados separando la muestra en dos grupos en función de si presentaban más o menos de 4,5 horas de evolución. Los resultados se pueden ver en la siguiente tabla:

Tabla 19 - Diferencias entre pacientes en función del tiempo de evolución

Variables	< 4,5 horas	> 4,5 horas	Significación (p)
Edad media (años)	65	60	1
Duración del procedimiento (min)	74	62	0
Resultados clínicos buenos	47,100%	41,800%	1
Buen resultado arteriográfico	68,600%	63,000%	1
Crecimiento infarto	35,000%	27,900%	0
Porcentaje de ASPECTS menor a 7	34,100%	41,300%	
Colaterales buenas (Tan/Nueva)	33,3% / 33,3%	57,1%/36%	0,06 / 0,8
Pacientes que han recibido tratamiento intravenoso	35,300%	62,500%	0,005
Porcentaje de transformación hemorrágica	31,400%	55,400%	0,011
Hemorragia sintomática	7,800%	16,100%	0

Se puede observar en la tabla 19 como se aprecian importantes diferencias entre las dos muestras, siendo la muestra con mayor tiempo de evolución la que tiene una menor edad media, con una duración del procedimiento menor (aunque con peores resultados en el procedimiento). Las variables que muestra una diferencia significativa son el tratamiento previo con fármaco intravenoso siendo mucho mayor en el segundo grupo que también presenta mayor índice de transformación hemorrágica.

- Edad y otras variables predictoras del resultado clínico

Se estudió la relación entre la edad y el resultado clínico realizando la prueba de la t de Student y se obtuvo que cuanto mayor es la edad menor es la probabilidad de obtener un buen resultado clínico ($p < 0,0001$).

Si dividimos la edad en dos grupos, en función de si son mayores o menores de 60 años y lo comparamos con el resultado clínico utilizando el χ^2 , se concluye que existe una relación significativa entre la edad y el resultado clínico a los 90 días ($p = 0,002$). Lo que implica que tener una edad menor a 60 años se asocia de manera significativa con un mejor resultado clínico.

No se encontró asociación entre la localización del infarto y el resultado clínico a los 90 días.

- Análisis multivariable

En esta ocasión se introdujeron en la regresión logística la edad, la duración del procedimiento, la puntuación en la escala de NIHSS antes del procedimiento intervencionista, el valor del último ASPECTS antes del procedimiento intervencionista y la presencia del signo de la arteria cerebral media densa.

Tras este análisis se concluye que la edad supone un factor de riesgo, cuanto mayor es la edad menor es la probabilidad de obtener un buen resultado clínico ($p = 0,044$), la duración del procedimiento también se asoció concluyendo que cuanto mayor es la duración del procedimiento menor es la probabilidad de tener un buen resultado clínico ($p = 0,016$). Del resto de variables sólo la presencia de un ASPECTS mayor a 7 en la última prueba realizada se aproximó a ser significativo ($p = 0,087$); no se puede concluir que la ACM densa o que el NIHSS antes del procedimiento intervencionista sean factores pronóstico del resultado clínico.

• Crecimiento del infarto

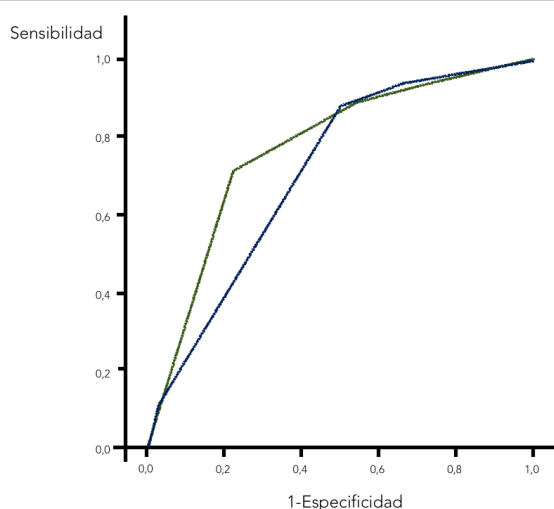
El crecimiento del infarto es la variable radiológica más objetiva que hemos encontrado. Hemos estudiado la asociación con la presencia y la calidad de las colaterales por ser el factor fisiopatológico más importante.

- Colaterales y crecimiento del infarto

Se encontró una asociación lineal entre ambas clasificaciones de colaterales y la ausencia de crecimiento del infarto ($p=0,015$ para la clasificación de Tan y $p=0,07$ para la clasificación propuesta en esta tesis) lo que quiere decir que cuanto mejores son las colaterales menor es la probabilidad de que el infarto crezca. Si agrupamos los datos de esta clasificación en buenas o malas colaterales también se encuentra una relación significativa entre unas malas colaterales y un mayor crecimiento del infarto aplicando el test de χ^2 ($p=0,08$ en el caso de las colaterales de Tan y $p=0,05$ en el caso de las colaterales propuestas en esta tesis).

Se realizó una regresión logística para conocer que clasificación es mejor a la hora de predecir el crecimiento del infarto. Se concluyó que la clasificación de Tan es más sensible para detectar crecimiento (Sensibilidad=88,2% y Especificidad=50%) y la propuesta en esta tesis es más específica para detectar crecimiento de infarto (Sensibilidad=70,6% y Especificidad=78,1%). Como se puede observar en la siguiente figura el área bajo la curva es ligeramente mejor para la clasificación propuesta en esta tesis:

Figura 39 - Curva COR de la relación entre Colaterales y crecimiento del infarto



El área bajo la curva de la clasificación nueva (línea verde) es ligeramente superior (0,767) al área bajo la curva de la clasificación antigua (0,712).

No se encontró relación entre la presencia de una hiperdensidad arterial y el crecimiento del tamaño del infarto.

Cuanto mayor es el retraso del procedimiento mayor es la probabilidad de que el infarto crezca con una $p=0,004$. Aunque no se ha demostrado diferencias entre la duración del procedimiento y la evolución del territorio infartado ($p=0,265$) si que se ha encontrado una relación directa y significativa entre el retraso en la recanalización del vaso y el crecimiento del infarto ($p=0,02$)

• **Complicaciones hemorrágicas y mortalidad**

Por último hemos querido estudiar las variables que pueden asociarse a los dos principales indicadores de mal resultado como son la transformación hemorrágica y la mortalidad.

- **Afectación de territorio profundo como predictor de hemorragia**

Existe una relación estadísticamente significativa entre la afectación de dos o más territorios profundos y la mayor probabilidad de una transformación hemorrágica de cualquier tipo ($p=0,014$). Por tanto podemos concluir que la afectación de al menos dos territorios profundos produce un aumento del riesgo de transformación hemorrágica.

- **Colaterales como predictoras de hemorragias y mortalidad**

No se ha encontrado ninguna asociación entre las colaterales y las dos principales variables de complicación clínica utilizadas en esta tesis, la tasa de hemorragias y la tasa de mortalidad. La relación que más se aproxima a ser significativa es la existente entre la clasificación nueva de colaterales y el éxito, siendo más probable un éxito si las colaterales son menores ($p=0,079$).

Al realizar la regresión logística para medir la capacidad que tiene cada prueba de detectar mortalidad, se observó que con la misma especificidad (42,5%) la clasificación nueva tiene una mayor especificidad (90,9% frente a 81,8%), aunque las áreas bajo la curva son similares (0,661 en el caso de la antigua y 0,680 en el caso de la propuesta en esta tesis).

- Localización del trombo y transformación hemorrágica

No hemos encontrado asociación significativa entre la localización del trombo y la tasa de transformación hemorrágica ni con la tasa de hemorragia sintomática. Aunque las tasas de transformación hemorrágica sintomática son claramente menores cuanto más distal es el trombo (tabla 20) por lo que parece que los resultados serán significativos si se aumenta el tamaño de la muestra.

Tabla 20 - Localización del trombo y Hemorragias

Localización	Tasa de transformación hemorrágica	Hemorragia sintomática
Tandem	44%	17,8%
Carótida terminal	45%	8,3%
M1 Proximal	41%	8%
M1 distal	38%	4,8%

- Los distintos "tiempos" y su relación con la hemorragia

El retraso no se asocio a mayor mortalidad ni a la aparición de complicaciones hemorrágicas si realizamos un análisis utilizando la t de student. Aunque si dividimos la muestra en dos grupos, en función de si el retraso es mayor o menor a 4,5 horas se observa como hay mayor tasa de transformación hemorragia en los pacientes con más de 4,5 horas de retraso ($p=0,011$) lo que se puede deber al retraso en si mismo o a la mayor utilización de fibrinolíticos intravenosos en este grupo de pacientes.

Decidimos analizar si el incremento en la duración del procedimiento aumentaba también las posibilidades de producir un aumento de las transformaciones hemorrágicas. Con este objetivo analizamos la relación entre la duración y la presencia de una complicación hemorrágica al día siguiente (sintomática y asintomática). No se encontró relación entre la duración y la transformación hemorrágica ($p=0,384$) ni con la transformación hemorrágica sintomática ($p=0,063$), aunque en este último caso la relación tiende a ser significativa, por lo que habría que aumentar el tamaño de la muestra para obtener un resultado más fiable que demuestre si la duración del procedimiento se asocia a un aumento de la tasa de hemorragia sintomática.

Discusión

Discusión

Hasta el descubrimiento de la terapia fibrinolítica intravenosa el ictus no tenía tratamiento eficaz que pudiera revertir la situación del paciente. La única opción terapéutica era la rehabilitación.

Desde la publicación en 1995 de los resultados del estudio realizado por el Instituto americano de enfermedades neurológicas (NINDS o National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (40) se comenzó a tratar con fibrinólisis intravenosa a los pacientes con un ictus agudo obteniendo mejores resultados que con las prácticas habituales hasta ese momento.

Ha quedado demostrado en varios estudios (45,104) que la variable más importante para el éxito de la terapia trombolítica en el ictus agudo es el tratamiento temprano, motivo por el que se han puesto en marcha proyectos como el del código ictus que pretende conseguir una coordinación entre los distintos dispositivos asistenciales para que los tiempos de respuesta sean cada vez menores.

El objetivo del tratamiento intravenoso es conseguir la rotura del trombo y la reapertura del vaso en el menor tiempo posible, para permitir que el flujo sanguíneo regrese al parénquima cerebral. Se han utilizado varias moléculas con este fin (urokinasa, streptokinasa...) pero la que obtiene un mejor resultado y por tanto es la que se utiliza en la actualidad es el rt-PA (Alteplase o activador recombinante del plasminógeno). Ha demostrado su eficacia en varios estudios:

- Antes de las 3 horas de evolución del infarto: Verificado en el estudio NINDS (40) que además confirma que cuanto antes se trate a los pacientes se obtienen mejores resultados.
- Antes de las 4,5 horas de evolución del infarto: Con una eficacia demostrada en el estudio ECASS 3 (45,105).
- En el estudio SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke(SITS) realizado por el International Stroke Trombolysis Registry(ISTR)) se compararon los dos grupos referidos hasta el momento, pacientes con clínica de menos de 3 horas frente a pacientes con clínica entre 3 y 4,5 horas. Se observó que, aunque el beneficio es similar en los dos

grupos, cuanto más tardía es la administración mayor es el riesgo de hemorragia sintomática.

La mayoría de los estudios demuestran que el rt-PA es eficaz y seguro cuando se administra antes de 4,5 horas y que, cuanto antes se administre, mejores resultados se obtienen. No obstante el tratamiento del ictus no sólo debe ser temprano sino que se deben cumplir una serie de requisitos para su administración.

La fibrinólisis intravenosa, a pesar de ser eficaz en el tratamiento del ictus isquémico, logra recanalizar o aproximadamente el 50% de todos los vasos, que en las arterias proximales (arteria cerebral media y carótida) es inferior consiguiendo desde el 20% de recanalización de los estudios CLOTBUST (48) y DEFUSE (49) hasta el 40% (50), e incluso el 53%(51).

Intentando conseguir la recanalización del vaso en estos casos se han desarrollado técnicas invasivas que permiten extraer el trombo en los pacientes que no son candidatos a la terapia endovenosa o en los que esta terapia ha fracasado.

El objetivo final de la terapia trombolítica es la recanalización. Los estudios iniciales de fármacos intravenosos como el NINDS no monitorizaron la oclusión o recanalización del vaso tras el tratamiento. Aún así el beneficio de la recanalización está apoyado por un metaanálisis que analizó 53 estudios y un total de 2066 pacientes (46). Estos estudios incluían todas las actitudes terapéuticas ante el ictus, desde el manejo médico simple hasta la trombectomía mecánica, pasando por la fibrinólisis intravenosa y la combinación de ambas. De los 53 estudios sólo tenían resultados clínicos 33 que sumaron un total de 998 pacientes. En este metaanálisis se concluyó:

- Con una buena recanalización es 4,5 veces más probable tener un buen resultado clínico a los 3 meses (OR=4,43, IC 95% 3,32-5,91)
- La recanalización se asocia con una reducción de la mortalidad a los 3 meses (OR=0,24, IC 95% 0,16-0,35)
- La tasa de hemorragias no presentaba diferencias debidas a la recanalización.

Las tasas de recanalización eran distintas en función de la técnica empleada. Como podemos ver en la siguiente tabla:

Tabla 21 - Tasas de recanalización en función del tipo de tratamiento empleado

Tipo de tratamiento	Tasa de recanalización
Espontánea	24,100%
Fibrinólisis intravenosa	46,200%
Fibrinólisis intraarterial	63,200%
Fibrinólisis combinada	67,500%
Trombectomía mecánica	83,600%

En nuestra muestra la recanalización exitosa (TICI 2b-3) se asoció de manera significativa con el resultado clínico, tanto en circulación anterior como en circulación posterior ($p < 0,001$). Aunque la recanalización no depende exclusivamente de la técnica que se emplee para desobstruir la arteria, sino que hay múltiples factores que determinan el éxito de una terapia para recanalizar el vaso entre las cuales están las características del trombo, su localización o las características del paciente.

Entre los factores trombo-dependientes se han descrito los relacionados con su composición, edad, tamaño y origen principalmente. Así los trombos grandes son más resistentes a la fibrinólisis que los trombos pequeños (106). Los trombos de origen cardiaco son más fáciles de lisar que los arteriales (107). Cuanto más agudo es un trombo más sensible es a la fibrinólisis intravenosa y los trombos crónicos se manejan mejor con la trombectomía mecánica (108), el problema es que generalmente se desconoce la edad del trombo a la hora de tomar la decisión.

La alteración del flujo sanguíneo favorece la agregación plaquetaria, mientras que el flujo sanguíneo tiene una acción fibrinolítica fisiológica sobre los trombos(109). En nuestro estudio quisimos valorar si el tiempo de evolución de la oclusión (retraso del procedimiento) tiene repercusiones sobre los porcentajes de recanalización debido a las dificultades que puede suponer la mayor organización del trombo o si, al contrario, la presencia de mayor tiempo de evolución favorece la acción fibrinolítica fisiológica del flujo sanguíneo al contactar con el trombo. En nuestro caso no hemos podido demostrar que el retraso en el procedimiento influya en los porcentajes de recanalización.

Otro factor a valorar es la composición del trombo. Gracias al TC basal se pudo realizar una valoración inicial de la composición del trombo identificando el signo de la hiperdensidad arterial, conocido como el signo de la arteria cerebral media hiperdensa. En nuestro estudio el 48% de los pacientes con oclusión de la circulación anterior tenían una hiperdensidad arterial, que llega al 55,6% si nos ceñimos a los pacientes que habían recibido tratamiento intravenoso, mientras que en los resultados publicados en la literatura este signo se visualiza en el 21,6% del global de los pacientes con ictus (13). Por tanto, parece que en los pacientes con una hiperdensidad arterial el tratamiento intravenoso obtiene menos recanalizaciones que en los que no presentan este signo, ya que su proporción es mayor en los fracasos del tratamiento intravenoso que en la muestra general con ictus, resultados compatibles con lo publicado en la literatura (14,110). En nuestra experiencia este signo se asocia a una menor tasa de recanalización (56,9% si el signo está presente y del 80% si está ausente) y a un peor resultado clínico a los 90 días (27,6% de buenos resultados en los que lo presentan frente al 56,4% en los casos en que está ausente) aunque, gracias al análisis multivariable, hemos podido demostrar que esta última asociación se debe a la baja tasa de recanalización asociada a dicho signo. Por tanto, no es en sí un factor pronóstico directo sino que el mal resultado clínico es secundario a la menor tasa de recanalización alcanzada en este grupo de pacientes. Lo que puede deberse a la mayor dificultad para extraer un trombo denso, debido a su dureza, y que en ocasiones esta densidad traduce una enfermedad aterosclerótica intracraneal que ocasiona el ictus. Froehler (111) explica la diferencia en la composición de cada trombo siendo los hiperdensos ricos en eritrocitos y los isodensos ricos en fibrina, basados en los trabajos de Liebeskind (103). La diferente composición de los trombos puede implicar cambios en el tratamiento ya que los ricos en eritrocitos son más difíciles de lisar que los ricos en fibrina (112), lo que podría sugerir un diferente abordaje al visualizar este signo. En cualquier caso la trombectomía mecánica presenta unas mejores tasas de recanalización que el resto de técnicas cuando nos enfrentamos a un trombo denso en la TC basal (113).

La recanalización no es sólo dependiente de las características del trombo, su localización también influye en el resultado. Los trombos proximales son más resistentes que los

distales (114), además los trombos que afectan a la arteria carótida interna cervical normalmente acaban extendiéndose a la carótida intracraneal y son más difíciles de romper, aunque en la bibliografía consultada no hemos encontrado que la localización del trombo modifique la actitud terapéutica. La arteria carótida interna no presenta ramas cervicales y al hacerse intracraneal presenta alguna pequeña rama (la de mayor tamaño es la oftálmica), por este motivo una obstrucción de la arteria cerebral media provoca que la mayoría del flujo se dirija hacia la cerebral anterior mientras que una obstrucción de la parte final de la carótida interna impide la salida del flujo hacia una arteria de gran calibre, lo que provoca el enlentecimiento del flujo y posterior trombosis de toda la carótida. Aunque el trombo inicial sea de pequeño tamaño el trombo al que se enfrenta el neurorradiólogo es de gran tamaño, lo que produce mayor dificultad para la recanalización y mayor probabilidad de una migración del trombo.

La arteria más estudiada con este propósito es la cerebral media, existiendo resultados dispares tras el tratamiento intravenoso, ya que hay autores como Kim que hablan de una tasa de recanalización con fibrinólisis intravenosa de aproximadamente el 40% (50), mientras que en los estudios CLOTBUST (48) y DEFUSE(49) la tasa alcanza el 20%. En otro estudio Porelli et al, analizan la probabilidad de obtener un buen resultado (mRS de 0-2 a los 90 días) con la fibrinólisis intravenosa en función de la localización del trombo. Las diferencias van desde el 25% de eficacia en la carótida terminal y la ACM M1, hasta el 72% de eficacia en oclusiones distales, siendo estas diferencias entre oclusión proximal (carótidas y M1) y distal (M2/M3) estadísticamente significativas. Además asociaron, de manera significativa, mayor riesgo de transformación hemorrágica a las oclusiones proximales (115).

Nosotros hemos observado que cuanto más distal es el trombo mayor es la probabilidad de obtener una buena recanalización ($p=0,032$) siendo del 81% en la M1 distal y del 67% en la carótida terminal siendo superiores a las obtenidas por la terapia intravenosa en estas localizaciones que son del 35% en la carótida terminal y del 67% en la porción M1 de la ACM (116). También hemos observado distintos resultados clínicos según la localización del trombo, alcanzando un buen resultado clínico en el 33% de las lesiones

en tándem y en el 37,5% de las carótidas terminales, mientras que en la ACM el buen resultado alcanza el 50%.

Entre los factores técnicos a valorar que pueden tener impacto en la recanalización hay que analizar los distintos dispositivos y técnicas empleados. En nuestro caso el dispositivo más utilizado ha sido el Solitaire, con una gran diferencia 93 pacientes tratados de manera exclusiva (65,5%) y en 15 pacientes (10,5%) asociado a otros dispositivos. El problema de encontrarnos con una mayoría tan grande de este dispositivo es el bajo tamaño muestral del resto de los dispositivos empleados, lo que dificulta mucho el análisis. En nuestro estudio hemos demostrado obtener unas tasas de recanalización del 75% con dispositivos de segunda generación (stent-recuperadores) frente a un 33% en los que se han empleado otras técnicas lo que confirma su eficacia.

La duración del procedimiento es otro de los factores a tener en cuenta, no sólo como un indicador de medida temporal sino también de la complejidad asociada a la extracción del trombo. En nuestro caso la mediana fue de 56 minutos en circulación anterior y de 57 minutos en circulación posterior. Hemos observado que una mayor duración del procedimiento se asocia a una menores tasas de recanalización, peores resultados clínicos.

En el resultado clínico final influyen distintas variables. En nuestro estudio hemos analizado la gravedad del cuadro, la recanalización, la presencia de una hiperdensidad intravascular y de colaterales, la edad del paciente, el retraso...

Uno de los problemas a los que nos enfrentamos es el de la denominada recanalización fútil, que se produce cuando a pesar de recanalizar el vaso correctamente el paciente no presenta una mejoría del estado clínico. Esta recanalización fútil nos ha permitido entender que hay otros factores que afectan al resultado final. En otros estudios han demostrado ser factores independientes en el resultado final la severidad del infarto, la edad, la hipertensión o los niveles de glucemia.

En nuestro estudio, si nos ceñimos a la circulación anterior, hay 27 pacientes con una buena recanalización pero con un mal resultado clínico. El principal factor asociado a esta recanalización fútil fue la aparición de una complicación hemorrágica que se produjo

hasta en el 48% (13 pacientes), un 15% (4 pacientes) presentaban una edad mayor a 80 años, el 26% (7 pacientes) un ASPECTS menor a 6 en la última prueba de imagen, el 18% (5 pacientes) un retraso mayor a 480 min (8 horas). La ausencia de colaterales, un procedimiento complicado (mayor a 90 minutos de duración), la afectación en el estudio inicial de la cápsula interna o la aparición de alguna complicación no neurológica que afecte a la escala de Rankin fueron las otras razones encontradas para esta recanalización fútil.

Si nos centramos en la circulación posterior nos encontramos con 13 pacientes en los que se obtuvo un buen resultado angiográfico pero una mala respuesta clínica, de los cuales 2 presentaron una complicación infecciosa grave, 1 sufrió un infarto maligno y 1 se realizó con 600 minutos de retraso (10 horas). En los otros 5 no se encontró explicación, aunque la puntuación en la escala de Rankin de 4 de estos pacientes fue de 3.

Existen otras variables no relacionadas con la recanalización del vaso que pueden afectar el resultado clínico. Una de ellas es la existencia de buena circulación colateral. Hemos observado que su presencia se asocia a buen resultado clínico existiendo una relación lineal entre las colaterales y el resultado clínico que nos indica que cuanto mejor sea esta circulación mayores probabilidades tiene el paciente de evolucionar bien, siempre y cuando se consiga la recanalización. Cuando el paciente presenta buenas colaterales es más probable obtener un buen resultado clínico y si las colaterales son malas es al revés, hasta el punto en el que vemos como en los 21 pacientes catalogados como colaterales menores a 0-25% el resultado clínico es desalentador ya que sólo es bueno en 5 pacientes (4 de ellos eran menores de 56 años), a pesar de conseguir una tasa de recanalización del 50%, por tanto es otro factor que contribuye a la futilidad de la recanalización como habíamos comentado previamente. Incluso en los 4 pacientes que presentaron unas colaterales ausentes según la clasificación de Tan se obtuvo un mal resultado a pesar de recanalizar la mitad de estos 4. Basado en estos datos habría que valorar la necesidad de incluir la presencia de colaterales en los criterios de inclusión o en el algoritmo de manejo de pacientes.

Las otras variables que no influyen en la recanalización pero si en el resultado clínico podría ser el retraso medio. La mediana fue de 309 minutos en circulación anterior y de

366 minutos en circulación posterior, con una mediana de retraso global de 282 minutos , lo que supone un retraso en el límite alto de lo encontrado en la literatura. Hay que conocer que en los pacientes en los que se empleó la terapia intravenosa hay que añadir aproximadamente 120-150 minutos entre el ingreso del paciente y el inicio del procedimiento y en 29 de los pacientes en los que no se pudo emplear el tratamiento intravenoso la contraindicación fue secundaria al tiempo transcurrido. Por tanto nos enfrentamos a pacientes con un mayor retraso que los pacientes en los que se emplea terapia endovenosa.

En nuestro grupo de pacientes no encontramos diferencias significativas entre el retraso y el resultado clínico, a la vista de estos resultados decidimos realizar un análisis dividiendo a los pacientes en función de si habían recibido tratamiento intravenoso previo sin encontrar diferencias entre ambos grupos. En nuestra muestra los pacientes con menos de 4,5 horas de evolución presentaron un buen resultado clínico el 47% de las veces y en mas de 4,5 horas alcanzó el 41%.

Este hallazgo es sorprendente si se compara con los estudios clásicos de fibrinólisis intravenosa (el tiempo es cerebro). Por lo que el retraso no parecer jugar un papel único y crucial para el tratamiento intra-arterial. Por lo que nos parece que la selección de pacientes debería valorar otros parámetros como pueden ser la valoración mediante técnicas de imagen del parénquima cerebral. Cambiando el paradigma de “el tiempo es cerebro” por “el cerebro es cerebro” (117-119).

A las 24 horas del procedimiento se realizó un estudio de TC para valorar el crecimiento del infarto y la hemorragia. Gracias a esta prueba hemos demostrado que el TICI es el principal factor que modifica el crecimiento del infarto. Como parece obvio cuanto peor sea el TICI, menos recanalización tendremos y por tanto el infarto crecerá, ya que la obstrucción se mantendrá a lo largo del tiempo. También se ha encontrado relación entre la presencia de colaterales y una menor probabilidad de crecimiento del infarto, por lo que quizá la valoración de la circulación colateral del cerebro podría ser otro de los parámetros para valorar la selección de los pacientes(91).

Nuestra tasa de hemorragia total (34,5% en el total y del 43% en circulación anterior) se encuentra en el límite alto si comparamos con las publicaciones consultadas. En la

literatura, además del fracaso del tratamiento, se describen el retraso del procedimiento, la duración, la localización y el territorio, entre otras, como las variables asociadas a transformación hemorrágica. En nuestro caso el éxito de recanalización se asocia a un menor riesgo de transformación hemorrágica porque al recanalizar el vaso se salva el tejido en penumbra lo que disminuye el tamaño del infarto y el riesgo de la conversión hemorrágica de éste ($p > 0,001$). La afectación de los territorios profundos también hemos observado que se asocia a mayor riesgo de transformación hemorrágica ($p = 0,014$), lo que confirma la teoría que se maneja desde hace tiempo y que defiende el daño de las arterias lenticuloestriadas como una de las principales variables de la transformación hemorrágica (120). El resto de las variables no alcanzan el nivel de significación aunque si hemos observado un aumento de el número de hemorragias en relación con la localización proximal de la obstrucción y con un mayor retraso o duración del procedimiento, por lo que probablemente se alcance la significación cuando el tamaño muestral sea mayor. No obstante según las guías de buena práctica el indicador más importante para medir la seguridad del procedimiento no es el número total de hemorragias sino la tasa de hemorragias sintomáticas que en nuestro estudio se situó en 9,8% del total, estando por debajo del límite de 12% que establece el consenso entre sociedades médicas para el manejo del ictus (121). Hemos tenido tres hemorragias secundarias a perforación de vaso (dos en territorio anterior y una en posterior) y nueve hemorragias subaracnoideas secundarias, con buena evolución clínica, que podrían estar en relación con microdesgarros no identificados en la arteriografía secundarios al estrés mecánico que produce el dispositivo sobre la pared(122).

No se produjo ningún fallecimiento durante el procedimiento o a consecuencia de este aunque la mortalidad por cualquier causa en todos los vasos del estudio y en oclusiones de circulación anterior fue del 22% y el 16% respectivamente, está por debajo de la gran mayoría de los resultados publicados que valoran técnicas intra-arteriales. En el único estudio que hemos encontrado que compara técnicas intra-arteriales con placebo (PROACT-II) la mortalidad del grupo control alcanzó el 42%(123). De todas las variables analizadas sólo hemos encontrado que el éxito o fracaso de la recanalización se asocian a la mortalidad. La asociación entre la presencia de colaterales y la mortalidad está próxima

a la significación ($p=0,079$) por lo que aumentando el tamaño muestral puede encontrar significación. Tanto la ausencia de recanalización como la falta de colaterales producen una progresión del infarto lo que probablemente explique que se asocie a una mayor mortalidad.

Conclusiones

Conclusiones

1. La trombectomía mecánica es una técnica que permite alcanzar elevadas tasas de revascularización (84%) y unos buenos resultados clínicos a los 90 días (40%) en pacientes con ictus isquémico agudo por oclusión vascular tanto de circulación anterior como posterior.
2. La recanalización del vaso ha sido la variable principal de este estudio, si el vaso se recanaliza con éxito aumentan las probabilidades de encontrar un buen resultado clínico, impide el crecimiento del infarto y disminuye las probabilidades de una transformación hemorrágica sintomática.
3. Los factores dependientes del trombo que dificultan el éxito de la recanalización son la presencia de una hiperdensidad intravascular y la localización proximal del trombo.
4. No hemos encontrado influencia del retraso del procedimiento en la seguridad y efectividad de esta técnica en el tratamiento del ictus isquémico.
5. El estado de la circulación colateral influye en el crecimiento del infarto y en el resultado clínico.
6. Esta técnica presenta un buen perfil de seguridad con un porcentaje de hemorragia intracraneal sintomática del 9,8%, similar a los estudio publicados y menor al límite establecido en las guías terapéuticas.
7. No hemos encontrado casos de mortalidad relacionados con el procedimiento y la tasa de mortalidad por cualquier causa ha sido menor a la publicada en estudios similares, tanto en series de casos como en estudios controlados con placebo.

En conclusión, la trombectomía mecánica es una técnica segura y eficaz que permite alcanzar elevadas tasas de recanalización y unos buenos resultados clínicos.

Resumen

Se define ictus como un déficit neurológico de origen vascular con aparición súbita, puede ser isquémico o hemorrágico. El principal tratamiento médico del ictus isquémico en fase aguda es la terapia endovenosa con fibrinolítico. Pero este tratamiento no es eficaz en todos los pacientes y en otros está contraindicado aplicarlo. Por este motivo se han desarrollado técnicas que permiten extraer el trombo de forma mecánica para liberar la obstrucción vascular.

En total 142 pacientes fueron tratados en el Hospital Clínico San Carlos con estas técnicas desde el año 2008 hasta el año 2013. La edad media fue de 64 años y el 54% fueron varones. De todos los pacientes, 107 presentaron una obstrucción de circulación anterior y 35 de circulación posterior. La gravedad clínica del cuadro medida con la escala NIHSS fue de 19 para los pacientes con obstrucción de circulación anterior y 17 para los de posterior.

La principal variable asociada al éxito terapéutico fue el éxito del procedimiento, aunque una buena recanalización no siempre garantiza el éxito ya que en ocasiones el parénquima cerebral que se logra salvar no permite la vida independiente del paciente. Por tanto se estudiaron otras variables que pudieran ayudar a tomar la mejor decisión terapéutica como la edad, la calidad de las colaterales, la presencia de infarto establecido valorado con técnicas de imagen (TC y RM), la presencia de signos que se han asociado clásicamente al mal pronóstico como la cerebral media hiperdensa (su presencia se asocia a un peor resultado clínico) o la localización del trombo (cuanto más distal era el trombo mayores fueron las posibilidades de un buen resultado clínico).

Las variables de seguridad del tratamiento fueron la tasa de hemorragia sintomática (9,8%) y la mortalidad (22%), ambas son inferiores a los parámetros descritos por las guías de tratamiento.

Podemos concluir que la trombectomía mecánica es segura y eficaz, llegando a obtener una recanalización del 84% en pacientes en los que el tratamiento intravenoso ha fracasado o está contraindicado.

Bibliografía

1. World Health Organization. Cerebrovascular disorders : a clinical and research classification. Geneva; Albany, N.Y.: World Health Organization ; obtainable from the WHO Publications Centre]; 1978.
2. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272–81.
3. Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Alamo R, Lozano JE, et al. Stroke in Spain: epidemiologic incidence and patterns; a health sentinel network study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009 Jan;18(1):11–6.
4. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276–93.
6. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991 Jun;337(8756):1521–6.
7. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3646–78.
8. Ginde AA, Foianini A, Renner DM, Valley M, Camargo CA. Availability and quality of computed tomography and magnetic resonance imaging equipment in U.S. emergency departments. *Acad Emerg Med*. 2008 Aug;15(8):780–3.
9. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YY-F, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S818–28.
10. Sarikaya B, Provenzale J. Frequency of various brain parenchymal findings of early cerebral ischemia on unenhanced CT scans. *Emerg Radiol*. 2010 Sep;17(5):381–90.
11. Truwit CL, Barkovich AJ, Gean-Marton A, Hibri N, Norman D. Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology*. 1990 Sep;176(3):801–6.
12. Kummer von R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997 Nov;205(2):327–33.

13. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke*. 1992 Mar;23(3):317–24.
14. Tomsick T, Brott T, Barsan W, Broderick J, Haley EC, Spilker J, et al. Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1996 Jan;17(1):79–85.
15. Tomsick TA, Brott TG, Chambers AA, Fox AJ, Gaskill MF, Lukin RR, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1990 May;11(3):473–7.
16. Bastianello S, Pierallini A, Colonnese C, Brughitta G, Angeloni U, Antonelli M, et al. Hyperdense middle cerebral artery CT sign. Comparison with angiography in the acute phase of ischemic supratentorial infarction. *Neuroradiology*. 1991;33(3):207–11.
17. Kummer von R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1994 Jan;15(1):9–15–discussion16–8.
18. Pressman BD, Tourje EJ, Thompson JR. An early CT sign of ischemic infarction: increased density in a cerebral artery. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Sep;149(3):583–6.
19. Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke*. 1983 Sep;14(5):756–62.
20. Schuierer G, Huk W. The unilateral hyperdense middle cerebral artery: an early CT-sign of embolism or thrombosis. *Neuroradiology*. 1988;30(2):120–2.
21. Schuknecht B, Ratzka M, Hofmann E. The “dense artery sign--”major cerebral artery thromboembolism demonstrated by computed tomography. *Neuroradiology*. 1990;32(2):98–103.
22. Tomsick TA, Brott TG, Olinger CP, Barsan W, Spilker J, et al. Hyperdense middle cerebral artery: incidence and quantitative significance. *Neuroradiology*. 1989;31(4):312–5.
23. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *The Lancet*. 2007 Jan;369(9558):293–8.
24. Xavier AR, Qureshi AI, Kirmani JF, Yahia AM, Bakshi R. Neuroimaging of stroke: a review. *South Med J*. 2003 Apr;96(4):367–79.
25. Lauren M, Nentwich, Veloz W. Neuroimaging in Acute Stroke. *Emergency Medicine Clinics of NA*. Elsevier Inc; 2012 Aug 1;30(3):659–80.
26. Edelman RR, Warach S. Magnetic Resonance Imaging. *N Engl J Med*. 1993 Mar 11;328(10):708–16.
27. Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM. Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):3–12.

28. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2648–53.
29. Law M, Som PM, Naidich TP. *Problem Solving in Neuroradiology*. 2011.
30. Vicente Bártulos A, Martínez San Millán JS, Carreras Aja M. [Multimodal CT in the diagnostic workup of stroke]. *Radiologia*. 2011 Oct;53 Suppl 1:16–22.
31. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra: Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke. *Stroke*. 2006 Mar 2;37(4):979–85.
32. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1995 Feb;37(2):231–41.
33. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1990 May;14(2):330–46.
34. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999 Jan;210(1):155–62.
35. Fitzek C, Tintera J, Müller-Forell W, Urban P, Thömke F, Fitzek S, et al. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 1998 Dec; 40(12):778–82.
36. Leiva-Salinas C, Wintermark M. *Imaging of Acute Ischemic Stroke*. *Neuroimaging Clinics of NA*. Elsevier Ltd; 2010 Nov 1;20(4):455–68.
37. Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al. MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2-weighted fast spin-echo imaging. *Neuroradiology*. 1997 Jun;39(6):406–10.
38. Kamran S, Bates V, Bakshi R, Wright P, Kinkel W, Miletich R. Significance of hyperintense vessels on FLAIR MRI in acute stroke. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):265–9.
39. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009 Jun;65(6):724–32.
40. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
41. Donnan GA, Hommel M, Davis SM, McNeil JJ. Streptokinase in acute ischaemic stroke. Steering Committees of the ASK and MAST-E trials. Australian Streptokinase Trial. *The Lancet*. 1995 Jul 1;346(8966):56.

42. Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. MAST Study Group. *The Lancet*. 1995 Jan 7;345(8941):57.
43. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Kummer von R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.
44. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2019–26.
45. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
46. Rha JH, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2007 Feb 15;38(3):967–73.
47. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 23;379(9834):2352–63.
48. Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC, CLOTBUST Investigators. CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2004 Apr;14(2):108–12.
49. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006 Nov;60(5):508–17.
50. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV, for the CLOTBUST Collaborators. Early Recanalization Rates and Clinical Outcomes in Patients With Tandem Internal Carotid Artery/Middle Cerebral Artery Occlusion and Isolated Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2005 Apr 1;36(4):869–71.
51. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology*. 2007 Jan 2;68(1):39–44.
52. Adams HP. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003 Apr 1;34(4):1056–83.
53. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of Intra-Arterial Fibrinolysis for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2010 Apr 26;41(5):932–7.

54. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. JAMA. 1999 Dec 1;282(21):2003–11.
55. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;130207090444000.
56. Owens CA. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis: EKOS EndoWave Infusion Catheter System. *Semin Intervent Radiol*. 2008 Mar;25(1):37–41.
57. Molina CA. Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke: Current Pharmacological and Mechanical Approaches. *Stroke*. 2010 Dec 27;42(1, Supplement 1):S16–9.
58. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *American Journal of Neuroradiology*. 2008 Aug;29(7):1409–13.
59. Gandini R, Pampana E, Giudice C, Massari F, Spano S, Assako Ondo EP, et al. Trattamento dell'ictus ischemico acuto mediante trombolisi meccanica endovascolare con dispositivo Penumbra: esperienza di un singolo centro. *Radiol med*. Springer Milan; 2012 May 14;117(7):1199–214.
60. Bellon RJ, Putman CM, Budzik RF, Pergolizzi RS, Reinking GF, Norbash AM. Rheolytic thrombectomy of the occluded internal carotid artery in the setting of acute ischemic stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001 Mar;22(3):526–30.
61. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial. *Stroke*. 2005 Apr 14;36(7):1432–8.
62. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke*. 2008 Mar 24;39(4):1205–12.
63. Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann HJ. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: necessity of flow reversal. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2232–5.
64. Mourand I, Brunel H, Costalat V, Riquelme C, Lobotesis K, Milhaud D, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Catch Device. *American Journal of Neuroradiology*. 2011 Sep 9;32(8):1381–5.
65. Henkes H, Reinartz J, Lowens S, Miloslavski E, Roth C, Reith W, et al. A device for fast mechanical clot retrieval from intracranial arteries (Phenox clot retriever). *Neurocrit Care*. 2006;5(2):134–40.
66. Kerber CW, Wanke I, Bernard J, Woo HH, Liu MW, Nelson PK. Rapid intracranial clot removal with a new device: the alligator retriever. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007 May;28(5):860–3.

67. Levy LM. Inducing Brain Growth by Pure Thought: Can Learning and Practice Change the Structure of the Cortex? *American Journal of Neuroradiology*. 2007 Nov 1;28(10):1836–7.
68. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1241–9.
69. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1836–40.
70. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2559–67.
71. Pereira VM, Gralla J, Dávalos A, Bonafe A, Castano C, Chapot R, et al. Prospective, Multicenter, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy Using Solitaire Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 Sep 23;44(10):2802–7.
72. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2699–705.
73. Yoon JH, Na DG, Byun HS, Koh YH, Chung SK, Dong HJ. Calcification in chronic maxillary sinusitis: comparison of CT findings with histopathologic results. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1999 Apr;20(4):571–4.
74. Roth C, Junk D, Papanagiotou P, Keuler A, Körner H, Schumacher M, et al. A Comparison of 2 Stroke Devices: The New Aperio Clot-Removal Device and the Solitaire AB/FR. *American Journal of Neuroradiology*. 2012 Aug 14;33(7):1317–20.
75. WELCH K. Excision of occlusive lesions of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 1956 Jan;13(1):73–80.
76. Sakai K, Nitta J, Horiuchi T, Ogiwara T, Kobayashi S, Tanaka Y, et al. Emergency revascularization for acute main-trunk occlusion in the anterior circulation. *Neurosurg Rev*. 2007 Oct 24;31(1):69–76.
77. Meyer FB, Piepgras DG, Sundt TM, Yanagihara T. Emergency embolectomy for acute occlusion of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 1985 May;62(5):639–47.
78. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):904–11.
79. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*. 2007 Jun 25;38(7):2127–35.

80. Nogueira RG, Gupta R, Dávalos A. IMS-III and SYNTHESIS Expansion Trials of Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke: How Can We Improve? *Stroke*. 2013 Oct 21;44(11):3272–4.
81. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013 Feb 6;;130206150604007.
82. de Sanidad M. Patrones de mortalidad en España, 2010. 2013 Jan 12;;1–78.
83. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, et al. NIHSS Score and Arteriographic Findings in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2005 Sep 22;36(10): 2121–5.
84. Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, Alexandrov AV, Garami Z, Cacayorin ED, et al. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke*. 2005 Feb;36(2):292–6.
85. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May 1;19(5): 604–7.
86. Mullins ME. Modern Emergent Stroke Imaging: Pearls, Protocols, and Pitfalls. *Radiologic Clinics of North America*. 2006 Jan;44(1):41–62.
87. Turner PJ, Holdsworth G. CT stroke window settings: an unfortunate misleading misnomer? *British Journal of Radiology*. 2011 Nov 18;84(1008):1061–6.
88. Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1304–9.
89. Camargo ECS, Furie KL, Singhal AB, Roccatagliata L, Cunnane ME, Halpern EF, et al. Acute brain infarct: detection and delineation with CT angiographic source images versus nonenhanced CT scans. *Radiology*. 2007 Aug;244(2):541–8.
90. Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, et al. Comparison of CT and CT Angiography Source Images With Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke Within 6 Hours After Onset. *Stroke*. 2002.
91. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct. *American Journal of Neuroradiology*. 2009 Jan 8;30(3):525–31.
92. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003. pp. e109–37.
93. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What Is Meant by "TICI"? *American Journal of Neuroradiology*. 2013 Sep 10;34(9):1792–7.

94. Rai AT, Jhadhav Y, Domico J, Hobbs GR. Procedural Predictors of Outcome in Patients Undergoing Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Dec 14;35(6):1332–9.
95. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000 Mar 1;283(9):1145–50.
96. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Lowitzsch K, Heidrich J, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 2004 Oct 20;292(15):1831–8.
97. Sylaja PN. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 Mar 20;77(7):826–9.
98. Alvarez-Sabín J. Effects of Admission Hyperglycemia on Stroke Outcome in Reperfused Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients * Editorial Comment. *Stroke*. 2003 Apr 3;34(5):1235–41.
99. Ribo M. Acute Hyperglycemia State Is Associated With Lower tPA-Induced Recanalization Rates in Stroke Patients. *Stroke*. 2005 Aug 1;36(8):1705–9.
100. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Kummer von R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768–74.
101. Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, et al. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke*. 2009 Nov; 40(11):3552–6.
102. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1231–40.
103. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011 May;42(5):1237–43.
104. Carpenter CR, Keim SM, Milne WK, Meurer WJ, Barsan WG. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke beyond Three Hours. *The Journal of Emergency Medicine*. 2011 Jan;40(1):82–92.
105. Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, et al. Stroke treatment with alteplase given 3·0–4·5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2009 Dec 1;8(12):1095–102.

106. Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science*. 1985 Dec 13;230(4731):1289–92.
107. Molina CA. Differential Pattern of Tissue Plasminogen Activator-Induced Proximal Middle Cerebral Artery Recanalization Among Stroke Subtypes. *Stroke*. 2004 Feb 1;35(2):486–90.
108. Fulgham JR, Ingall TJ, Stead LG, Cloft HJ, Wijdicks EFM, Flemming KD. Management of acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc*. 2004 Nov;79(11):1459–69.
109. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Textbook of Medical Physiology Tenth Edition Guyton 2000.
110. Manelfe C, Larrue V, Kummer von R, Bozzao L, Ringleb P, Bastianello S, et al. Association of Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign With Clinical Outcome in Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*. 1999 Apr 1;30(4):769–72.
111. Froehler MT, Tateshima S, Duckwiler G, Jahan R, Gonzalez N, Viñuela F, et al. The hyperdense vessel sign on CT predicts successful recanalization with the Merci device in acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2013 Jul;5(4):289–93.
112. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Watanabe M, Iwanaga T, Aoki J. M1 susceptibility vessel sign on T2* as a strong predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009 Sep;40(9):3130–2.
113. Zhu G, Michel P, Jovin T, Patrie JT, Xin W, Eskandari A, et al. Prediction of recanalization in acute stroke patients receiving intravenous and endovascular revascularization therapy. *Int J Stroke*. 2014 Jun 30.
114. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke*. 2007 Feb 15;38(3):948–54.
115. Porelli S, Leonardi M, Stafa A, Barbara C, Procaccianti G, Simonetti L. CT angiography in an acute stroke protocol: correlation between occlusion site and outcome of intravenous thrombolysis. *Interv Neuroradiol*. 2013 Mar;19(1):87–96.
116. Serrone JC, Jimenez L, Ringer AJ. The Role of Endovascular Therapy in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2014 Feb;74:S133–41.
117. Costalat V, Lobotesis K, Machi P, Mourand I, Maldonado I, Heroum C, et al. Prognostic factors related to clinical outcome following thrombectomy in ischemic stroke (RECAST Study). 50 patients prospective study. *Eur J Radiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 Dec 1;81(12):4075–82.
118. for the ENDOSTROKE Study Group, Singer OC, Haring H-P, Trenkler J, Nolte CH, Bohner G, et al. Periprocedural aspects in mechanical recanalization for acute stroke: data from the ENDOSTROKE registry. *Neuroradiology*. 2013 Jun 28;55(9):1143–51.

119. Abou-Chebl A. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke May Be Safely Performed With No Time Window Limit in Appropriately Selected Patients. *Stroke*. 2010 Aug 30;41(9):1996–2000.
120. Théron J, Courthéoux P, Alachkar F, Maiza D. [Intravascular technics of cerebral revascularization]. *J Mal Vasc*. 1990;15(3):245–56.
121. Sacks D, Black CM, Cognard C, Connors JJ III, Frei D, Gupta R, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intraarterial Catheter-directed Treatment of Acute Ischemic Stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, and Society of Vascular and Interventional Neurology. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013 Feb;24(2):151–63.
122. Yoon W, Jung MY, Jung SH, Park MS, Kim JT, Kang HK. Subarachnoid Hemorrhage in a Multimodal Approach Heavily Weighted Toward Mechanical Thrombectomy With Solitaire Stent in Acute Stroke. *Stroke*. 2013 Jan 18;44(2):414–9.
123. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):4–11.
124. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet*. 2000 May 13;355(9216):1670–4.

Informes de evaluación



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Manuel Moreu Gamazo
Título de la Tesis	Código ictus: Valoración de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico en el Hospital Clínico San Carlos de 2008-2012.
Facultad o Centro	Facultad de medicina.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Juan Arrazola García
Centro al que pertenece y dirección	Facultad de medicina – Hospital Clínico San Carlos – C/ Prof. Martín Lagos s/n – 28040 – Madrid
D.N.I./Pasaporte	
e-mail	jarrazola.hcsc@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El ictus es una enfermedad cerebrovascular con un elevado impacto sanitario. Supone una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados. Además es la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta y su morbimortalidad genera un gasto muy elevado para los servicios sanitarios y sociales.

Con el objetivo prevenir y/o reducir la aparición de secuelas y complicaciones asociadas a esta enfermedad y con ello mejorar el pronóstico de los pacientes con ictus, resulta necesario la realización de un diagnóstico clínico e instauración de una estrategia de reperusión adecuada a la mayor brevedad posible. Actualmente, debido a los avances tecnológicos surgidos fundamentalmente en el campo del tratamiento endovascular, se dispone de diversas opciones terapéuticas donde destaca la utilización de dispositivos extractores de trombos, como los stents retrievers o stentrievrs, de recién aparición.

En este sentido fue realizada esta tesis para estudiar la eficacia y seguridad de la trombectomía mecánica realizada mediante el uso de dichos dispositivos.

Madrid, a 23 de Octubre de 2014

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Manuel Moreu Gamazo
Título de la Tesis	Código ictus: Valoración de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico en el Hospital Clínico San Carlos de 2008-2012.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Maria Luisa Vega González
Centro al que pertenece y dirección	Facultad de medicina – Hospital Clínico San Carlos – C/ Prof. Martín Martín -Lagos s/n – 28040 - Madrid
D.N.I./Pasaporte	17180495R
e-mail	profmarisavega@hotmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos		X		
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones		X		

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

A destacar el que se trata de uno de los pocos estudios de correlación de técnicas de tratamiento, la estricta metodología seguida basada en criterios y protocolos establecidos tanto desde el punto de vista clínico como basados en técnicas de Imagen y los resultados obtenidos que muestran , basados en la propia experiencia del Centro la utilidad de la técnica con vistas a su más extendida implementación .

Madrid, a 23 octubre 2014

Fdp.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe de de los evaluadores especialistas en la materia de la Tesis Doctoral para su admisión a trámite (Artº 4.9 b) y 4.9 c) de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	MANUEL MOREU GAMAZO
Título de la Tesis	Código Ictus: Valoración de los resultados de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico en el Hospital Clínico San Carlos de 2008-2012.
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE MADRID.

DATOS DEL EVALUADOR			
Nombre	JOSE CARLOS MÉNDEZ CENDÓN		
Centro	H. RAMÓN Y CAJAL. DOCTOR POR LA U.AUTÓNOMA DE MADRID		
D.N.I.	12380910X		
Deberá indicarse si es interno o Externo al programa de posgrado	Interno (táchese lo que proceda)	Externo (táchese lo que proceda)	

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

COMENTARIOS ADICIONALES:

(continuar por el reverso o adjuntar cuantas hojas adicionales considere oportuno)

Se trata de un excelente trabajo sobre un campo innovador en el Área de la Neurorradiología Intervencionista como es el Tratamiento Endovascular del Ictus Isquémico Agudo. Los resultados vienen a confirmar lo que venimos observando en la práctica clínica diaria los profesionales implicados en estas técnicas. La revascularización precoz de las trombosis arteriales craneo-cervicales en estos pacientes se traducen en recuperación parcial o total de sus síntomas y mejor evolución neurológica a medio y largo plazo.

Madrid, a 17 de Noviembre de 2014

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Órgano responsable del Programa de Posgrado para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral (artº 4.13 de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.



Informe de los evaluadores especialistas en la materia de la Tesis Doctoral para su admisión a trámite (Artº 4.9 b) y 4.9 c) de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Manuel Moreu Gamazo
Título de la Tesis	Código Ictus: Valoración de los resultados de la trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico en el Hospital Clínico San Carlos de 2008-2012.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL EVALUADOR		
Nombre	José María Millán Juncos	
Centro	Facultad de Medicina	
D.N.I.	02498064B	
Deberá indicarse si es interno o Externo al programa de posgrado	Interno (táchese lo que proceda)	Externo (táchese lo que proceda)

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos	X			
Metodología		X		
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME RAZONADO:

(continuar en el reverso o adjuntar cuantas hojas adicionales considere oportuno)

El doctorando ha revisado de manera retrospectiva los resultados de la trombectomía mecánica en 142 pacientes con ictus isquémico agudo, 35 con afectación VB y 107 con afectación de territorio carotídeo, abarcando desde 2008 hasta 2012. La introducción del tema así como la revisión técnica de los dispositivos extractores de 1ª y 2ª generación es muy exhaustiva. El material y métodos me parece adecuado y hace un análisis minucioso de los resultados clínicos y del procedimiento intervencionista que se ajusta a lo referido en la literatura. Refiere que no ha habido complicaciones intraprocedimiento y que las complicaciones hemorrágicas sintomáticas se ajustan al 9,8%, por lo que está en el rango referido en la literatura.

Creo que la metodología estadística y el seguimiento de los pacientes están muy logrados y parece un trabajo serio y contundente en cuanto al perfil y número de objetivos conseguidos.

También la discusión y conclusiones están muy logradas con una puesta al día realmente conseguida.

El único inconveniente que se le puede objetar es que no haya sido un trabajo prospectivo en vez de retrospectivo.

Madrid, a 24 de Noviembre de 2014

Fdo.: José María Millán Juncos

Este impreso deberá entregarse al responsable del Programa de Doctorado para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral (artº 4.13 de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007).

Anexos

Anexo 1 - Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento fibrinolítico intravenoso

Criterios de Inclusión

Comienzo de la clínica antes de 4,5 horas. Si el tiempo es desconocido se tomará como inicio la última vez que se vio al paciente en situación basal.

Criterios de exclusión

Antecedentes personales

Historia previa de hemorragia intracraneal

Antecedentes en los 3 meses previos de:

Ictus o trauma encefálico en los 3 meses previos

Infarto de miocardio

Otras complicaciones hemorrágicas:

Sangrado gastrointestinal o urinario en los 21 días previos

Cirugía mayor en los 14 días previos

Punción arterial en una localización no compresible los 7 días previos

Sangrado activo durante el ictus

Clínicos

Mejoría espontánea

Síntomas menores o aislados

Crisis (siempre que el clínico sospeche que la clínica se debe a la crisis y no al ictus)

Síntomas sugerentes de hemorragia subaracnoidea

Tensión arterial elevada persistente

Laboratorio

Plaquetas menores a 100.000

Glucemia <50mg/dl

INR>1,7

Elevación del TTPa en pacientes en tratamiento con heparina

TC

Hemorragia

Infarto multilobar con hipodensidad en más de un tercio de un hemisferio cerebral

Criterios de exclusión relativos si la clínica está entre 3-4,5 horas

Edad >80 años, ictus previo o Diabetes

NIH > 25

Uso de anticoagulantes orales independientemente del INR

Anexo 2 - Escala NIHSS.

1a. Nivel de conciencia (LOC)		7 Ataxia: maniobras dedo-nariz-dedo, talon rodilla. apuntar solo si es desproporcionada con la paresia	
Alerta y respuesta	0	No ataxia o afasia, hemiplejia.	0
Respuesta al mínimo estímulo (somnoliento)	1	Ataxia en miembro superior o inferior	1
Respuesta solo al dolor (estuporoso)	2	Ataxia en ambos miembros	2
Respuesta refleja o Coma	3		3
1b. Preguntas: ¿mes y año?		8. Sensibilidad.	
Ambas correctas	0	Normal	0
1 correcta (o disartria, IOT)	1	Hipoestesia ligera o moderada, afásico o estuporoso	1
Ninguna correcta (afásico o estupor)	2	Hipoestesia severa o bilateral o anestesia, Pacientes en coma	2
			3
			3
1c. Ordenes: Abra y cierre los ojos, apriete la mano (en Miembro no parético)		9. Lenguaje.-Descripción, nominación y lectura.-En pacientes intubados: valorar escritura!!-	
Ambas ordenes correctas	0	Normal	0
1 Correcta	1	Leve moderada afasia	1
Ninguna correcta	2	Severa afasia, Broca, Wernicke	2
		Mutismo, afasia global, coma	3
			4
2. Mirada conjugada : movimiento extraocular horizontal voluntario o ojos de muñeca		10. Disartria/articulación.-Repetición de palabras de la lista.-Si afasia valorar el grado de articulación del lenguaje espontáneo.	
Normal	0	Normal	0
Parálisis parcial de la mirada	1	Leve moderada-poco claro	1
Desviación forzada-parálisis completa	2	Severa, ininteligible, mutismo	2
3. Visual		11. Extinción-Inatención, solo se puntúa si es presente y es demostrable.	
No alteración	0	Sin alteraciones	0
Hemianopsia parcial	1	Parcial, solo una modalidad afectada, visual, táctil, espacial, corporal	1
Hemianopsia completa	2		2
Bilateral hemianopsia o Ceguera total	3	Completa, mas de una modalidad.	2
4. Movimiento facial/observar simetría al dolor en estuporoso			
Normal	0		
Debilidad-Paresia menor- aspecto normal sonrisa asimétrica	1		
Parálisis-debilidad parcial	2		
Parálisis completa	3		
5. Motor brazos- extendidos 90 grados si sentados, 45 grados si supino- 10 seg--Iniciar por extremidad no parética -Explorar por separado		6. Motor piernas: en supino, piernas levantadas 30°, 5 seg.	
5.a Brazo derecho		6a. Pierna derecha	
No claudica	0	No claudica	0
Claudica pero no toca a la cama	1	Claudica pero no toca a la cama	1
Algún esfuerzo contra la gravedad pero no puede sostener	2	Algún esfuerzo contra la gravedad pero no puede sostener	2
Sin esfuerzo gravitatorio pero algún mov	3	Sin esfuerzo gravitatorio pero algún mov	3
Ningún movimiento	4	Ningún movimiento	4
5b. Brazo Izquierdo		6b. Pierna izquierda	
No claudica	0	No claudica	0
Claudica pero no toca a la cama	1	Claudica pero no toca a la cama	1
Algún esfuerzo contra la gravedad pero no puede sostener	2	Algún esfuerzo contra la gravedad pero no puede sostener	2
Sin esfuerzo gravitatorio pero algún mov	3	Sin esfuerzo gravitatorio pero algún mov	3
Ningún movimiento	4	Ningún movimiento	4
Puntuación máxima= 42			